UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 72

FACULTÉ DE MÉDECINE

L'INSUFFISANCE SURRÉNALE
DANS LES MALADIES INFECTIEUSES

(ÉTUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE)

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 18 Juillet 1912

PAR

François GRANEL

Né à Montpellier le 2 Janvier 1888

Pour obtenir le grade de Docteur en médecine

Examinateurs de la Thèse { VIRES, professeur, *président;* RAUZIER, professeur ; GALAVIELLE, agrégé ; LEENHARDT, agrégé. } *Assesseurs*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE GENERALE DU MIDI

1912

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 72

FACULTÉ DE MÉDECINE

L'INSUFFISANCE SURRÉNALE

DANS LES MALADIES INFECTIEUSES

(ÉTUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE)

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 18 Juillet 1912

ACAD. MONTPELLIER BIBL.

PAR

François GRANEL

Né à Montpellier le 2 Janvier 1888

Pour obtenir le grade de Docteur en médecine

Examinateurs de la Thèse { VIRES, professeur, *président;* RAUZIER, professeur ; GALAVIELLE, agrégé ; LEENHARDT, agrégé. } *Assesseurs*

MONTPELLIER

IMPRIMERIE GENERALE DU MIDI

1912

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

ADMINISTRATION

MM. MAIRET (✻)	Doyen
SARDA	Assesseur
IZARD	Secrétaire

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. GRASSET (✻). Chargé de l'enseignement de pathol. et thérap. génér.
Clinique chirurgicale	TEDENAT (✻).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✻).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et Histoire naturelle médicale	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✻).
Clinique ophtalmologique	TRUC (✻).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS (✻).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et Toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (✻).
Pathologie et thérapeutique générales	RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.

Professeurs adjoints : M. De ROUVILLE, PUECH, MOURET
Doyen honoraire : M. VIALLETON.
Professeurs honoraires : M. E. BERTIN-SANS (✻), GRYNFELTT, HAMELIN (✻)
Secrétaire honoraire : M. H. GOT

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	LEENHARDT, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agrégé libre.
Clinique gynécologique	De ROUVILLE, prof. adj.
Accouchements	PUECH, prof. adj.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, agrégé libre.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, prof. adj.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. GALAVIELLE.	MM. LEENHARDT.	MM. DELMAS Paul.
VEDEL.	GAUSSEL.	MASSABUAU.
SOUBEYRAN.	RICHE.	EUZIÈRE.
GRYNFELTT Ed.	CABANNES.	LECERCLE.
LAGRIFFOUL.	DERRIEN.	FLEIG, chargé des fonct.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. VIRES, *Professeur, Président.*	MM GALAVIALLE *Agrégé.*
RAUZIER, *Professeur.*	LEENHARDT, *Agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A la Mémoire des Médecins de ma Famille

ET PARTICULIÈREMENT

Du Docteur François GÉLY

MÉDECIN A L'ARMÉE D'ESPAGNE

TUÉ AU SIÈGE DE SARAGOSSE (1809)

Du Docteur SAUVAIRE

ANCIEN CONSEILLER GÉNÉRAL DE L'HÉRAULT

DE MON VÉNÉRÉ GRAND PÈRE

Le Docteur Elie GRANEL

Qui me fit aimer, dès l'enfance, l'art de guérir et de soulager ceux qui souffrent.
Le souvenir de sa longue carrière médicale restera pour moi le plus bel exemple de probité scientifique, d'honneur professionnel, de désintéressement, de bonté et de dévouement.

A LA MÉMOIRE DE MON REGRETTÉ GRAND PÈRE

Monsieur Aristide GERVAIS

ET DE MON FRÈRE SI AFFECTIONNÉ

Monsieur Denis GRANEL

F. G.

A MON PÈRE

Le Docteur Maurice GRANEL

PROFESSEUR DE BOTANIQUE ET HISTOIRE NATURELLE MÉDICALE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DIRECTEUR DU JARDIN DES PLANTES
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Mon premier et mon meilleur maître.

A MA MÈRE

En témoignage de ma profonde affection.

A TOUS MES CHERS PARENTS

A MES AMIS

F. G.

A MON JURY DE THÈSE

A TOUS MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX

DE MONTPELLIER.

Que j'unis dans un même sentiment
de respect et de très vive gratitude.

F. G.

L'INSUFFISANCE SURRÉNALE

DANS LES MALADIES INFECTIEUSES

(Étude Physio-Pathologique)

INTRODUCTION

HISTOIRE CLINIQUE DE LA PATHOLOGIE SURRÉNALE

A la lumière de la physiologie et de l'anatomie pathologique, la pathologie surrénale va en se précisant depuis quelques années.

Mais il ne faudrait pas croire que cette question, qui a d'ailleurs beaucoup de progrès à faire encore, soit entièrement neuve. Elle date du jour où Addison (1855) rapporta aux glandes surrénales — ces petits organes considérés comme sans importance depuis qu'Eustachi avait signalé leur existence trois siècles auparavant — le syndrome clinique dont il donna une description magistrale sous le nom de maladie bronzée. Trousseau, quelques années après, dans un élan d'enthousiasme et d'admiration pour la sagacité du grand clinicien anglais, proposa de donner à cette « singulière cachexie » le nom de maladie d'Addison.

On dit aujourd'hui syndrome d'Addison, car on sait maintenant qu'il existe plusieurs syndromes surrénaux ou parasurrénaux relevant d'éléments étiologiques divers. C'est ainsi

qu'on rattache à une cause surrénale le caractère hypertoxique que prennent quelquefois les infections aiguës.

Les maîtres cliniciens d'autrefois avaient été frappés par les formes malignes des maladies ; ils n'en connaissaient ni la cause, ni le mécanisme ; ils se contentaient de la pure observation clinique et donnaient de ce qu'ils savaient si bien observer des descriptions admirables par leur précision et leur clarté. Graves, dans ses cliniques, à propos de la scarlatine maligne, écrit : « Cette forme a une tendance remar-» quable à dégénérer en véritable état typhoïde et détermine » chez l'individu qu'elle frappe une prostration extrême » ; il signale les accidents nerveux ; il déclare que « ce n'est pas » la gangrène de la gorge qui fait périr ces malades, mais » l'intoxication générale de l'économie par le poison animal » de la fièvre scarlatine ». Plus près de nous, Trousseau, Guéneau de Mussy, Rilliet et Barthez, Jaccoud, étudient les formes malignes des infections, diphtérie, scarlatine, fièvre typhoïde, variole, et montrent que, dans ces cas, la dépression des forces, l'accablement du malade, les vomissements, les douleurs abdominales sont des phénomènes constants qui aboutissent à la mort dans le collapsus. Ils décrivent même une forme asthénique des maladies graves qu'ils différencient des formes ataxo-adynamiques. Bretonneau, dans ses écrits, signale aussi les accidents malins tardifs de la diphtérie ; Duchenne de Boulogne, Cadet de Gassicourt, quelques années après, reprennent cette étude ; enfin, plus récemment, Marfan décrit ces accidents sous le nom de syndrome secondaire de la diphtérie maligne et Sevestre et Martin sous le nom de syndrome cardio-gastrique. Ils les mettent sur le compte de troubles bulbaires ou cardiaques sans pouvoir soupçonner leur origine capsulaire.

A ce moment, d'ailleurs, la pathologie surrénale se résume encore dans la maladie d'Addison ; mais on commence déjà à connaître les fonctions des surrénales grâce aux travaux remarquables de Brown-Séquard (1856) et de ses élèves ; nous verrons plus loin quels ont été les résultats des recherches de l'école physiologiste. Disons seulement que ces

travaux, en éveillant leur curiosité, ont incité les cliniciens à poursuivre l'étude de la maladie d'Addison. Trousseau, Jaccoud, Peter viennent apporter dans leurs leçons cliniques de nouvelles observations. Enfin, Lancereaux, Carpentier, Dieulafoy surtout (1898), en devinant les formes sans mélanodermie, formes frustes de la maladie d'Addison, font entrer l'étude de la pathologie surrénale dans une voie nouvelle où, depuis lors, elle a fait de rapides progrès.

A partir de ce moment, les travaux cliniques publiés ont été nombreux : il faut citer en première ligne ceux de Sergent, suivis de ceux de Léon Bernard, d'Oppenheim, Lœper, Hutinel, Vaquez, Moizard, Josué, Sézary, Ribadeau-Dumas, etc. Ces recherches, entre autres choses, ont permis d'établir l'influence nocive des infections sur les capsules et l'importance du fléchissement des fonctions surrénales au cours ou à la suite d'une maladie infectieuse. C'est cette question qu'il nous a paru intéressant d'étudier en rassemblant les notions acquises à l'heure actuelle.

Ce travail, ayant pour base l'idée physiologique, il nous a semblé naturel de rappeler d'abord — après un rapide aperçu histologique — quelles sont les fonctions, malheureusement encore incomplètement connues, des glandes surrénales ; nous établissons ensuite la classification des syndromes surrénaux d'après la physiopathologie ; nous abordons enfin l'étude de l'insuffisance surrénale ; rôle des infections dans son étiologie ; analyse anatomo-clinique ; étude synthétique ; pathogénie ; diagnostic ; pronostic ; thérapeutique. Nous apportons en dernier lieu, comme référence, quelques observations cliniques.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

HISTOLOGIE DES CAPSULES SURRÉNALES

Nous n'étudierons pas l'anatomie macroscopique des capsules surrénales. Nous rappellerons seulement qu'à l'état normal, indépendamment des deux glandes droite et gauche, il existe souvent de petites glandes accessoires situées au voisinage des reins, du sympathique abdominal et des glandes génitales. Nous remarquerons aussi que les capsules surrénales ont une surface granuleuse en peau d'orange et qu'elles sont de couleur café au lait. Ces caractères sont modifiés quand la glande est lésée.

Pour se rendre compte de la constitution interne de l'organe, la coupe doit être perpendiculaire aux faces antérieure et postérieure et intéresser le hile. On voit alors que le parenchyme glandulaire des capsules surrénales est contenu dans une enveloppe conjonctive qui s'unit au tissu fibro-adipeux qui entoure l'organe. Ce parenchyme est nettement divisé en deux zones : l'une centrale, d'un blanc éclatant, c'est la *substance médullaire ;* l'autre, périphérique, de couleur café au lait, passant au brun jaunâtre dans la profondeur, c'est la *substance corticale.*

Sur le cadavre, on trouve fréquemment une cavité centrale (d'où le nom de capsules) contenant une boue épaisse diffluente, brun foncé, au milieu de laquelle est noyée la médul-

laire claire et souvent fragmentée. Ce magma brun représente la couche profonde (couche pigmentée) de la zone corticale. Quant à la formation même de la poche, voici ce qu'il faut en penser : « Cette cavité n'est pas due, disent » L. Bernard et Bigard, à la fonte de la substance médullaire » que l'on trouve toujours intacte appendue en quelque sorte » en une zone de la paroi cavitaire. Le processus n'est autre » qu'une sorte de clivage qui sépare la face profonde de la » substance corticale de la face superficielle de la substance » médullaire ».

Les deux substances corticale et médullaire ont chacune leur structure histologique particulière et réagissent d'ailleurs différemment aux réactifs colorants.

a) *Substance corticale.* — Elle est constituée par des cordons cellulaires pleins séparés par des vaisseaux capillaires et de minces cloisons de tissu conjonctif émanées de l'enveloppe périphérique. La disposition de ces cordons se modifie à mesure qu'on s'éloigne de la surface. Aussi, depuis Arnold (1866), on distingue dans la substance corticale trois zones :

1° Une zone externe ou glomérulaire ;
2° Une zone moyenne ou fasciculée ;
3° Une zone interne ou réticulée.

La *zone glomérulaire* est composée de cordons cellulaires repliés sur eux-mêmes et plus ou moins régulièrement contournés. Le protoplasme des cellules contient de fines gouttelettes de graisse peu nombreuses d'ordinaire. Bernard a qualifié cette graisse d'indélébile, parce que le xylol ne la dissout pas.

Plus importante est la *zone fasciculée :* ici les cordons cellulaires se réunissent en faisceaux qui descendent parallèlement sans s'anastomoser vers le centre de l'organe. La plupart de ces cellules présentent un protoplasma alvéolaire qui leur donne l'aspect d'un corps spongieux, d'où le nom de spongiocytes. Ces alvéoles sont remplies d'une graisse décelable par l'acide osmique et soluble dans le xylol : c'est une graisse labile, appartenant au groupe des graisses phospho-

rées, une lécithine (Loisel, Bernard, Bigard, H. Labbé). En outre, quelques cellules contiennent des gouttelettes de graisse indélébile.

La couche profonde de la corticale, *couche réticulée*, est formée de cordons cellulaires, tortueux, irréguliers et anastomosés en un réseau dont les mailles contiennent des capillaires. Le protoplasma de ces cellules contient un pigment cire qui n'existe pas chez l'enfant et qui n'apparaît que vers la vingtième année (Maas). On admet généralement que ce pigment est élaboré par la cellule surrénale ; certains auteurs cependant (Carnot) croient qu'il vient seulement s'y accumuler, formé en divers points de l'organisme.

Ces trois zones, couche glomérulaire à graisse indélébile, couche lécithinogène, couche pigmentée, n'ont certainement pas l'autonomie que semblerait leur attribuer une description schématique. Il est plus vraisemblable de croire que ces trois zones représentent des stades successifs de l'évolution cellulaire. Depuis les recherches de Gottschau, Soulié, Mulon, on tend à admettre que les cellules des différentes couches, au fur et à mesure de leur évolution, se présentent à tous les stades de l'élaboration de la graisse ; au niveau de la zone réticulée, elles se chargent de pigment, associé d'ailleurs le plus souvent à de la graisse à l'état de lipochrome.

Etudions maintenant la *substance médullaire :* elle est constituée aussi par des cordons cellulaires, anastomosés, mais plus volumineux que ceux de la corticale : les mailles du réseau sont occupées par des capillaires de grande dimension et les cellules ont ainsi une tendance manifeste à se grouper autour des vaisseaux ; au centre de la substance médullaire, se forme une veine volumineuse, veine centrale de la capsule surrénale, qui draine la circulation de retour et qui représente par conséquent le canal excréteur de la glande. Ces cellules de la médullaire sont assez difficiles à étudier parce qu'elles sont très fragiles, se conservent très mal et présentent des aspects très variables suivant les fixateurs employés. Après une bonne fixation, elles affectent, non pas la forme étoilée qu'avait décrite Renaut, mais une forme polyédrique,

régulière, parfois prismatique. Ces cellules renferment un très grand nombre de fines granulations claires contenues dans un plasma translucide : c'est le produit de sécrétion de la cellule médullaire caractérisé par certaines réactions : réaction de Vulpian (coloration en brun verdâtre par le perchlorure de fer) ; réaction de Henle (coloration rapide et intense en jaune par l'acide chromique et ses sels (Grynfeltt) ; cette dernière réaction a fait donner aux cellules médullaires, comme à toutes celles qui présentent cette particularité dans l'organisme, le nom de cellules chromophiles (Stilling) ou *cellules chromaffines* (Kohn). Or, ce liquide de sécrétion des cellules chromaffines est l'*adrénaline* ou un produit adrénalogène.

On trouve, en outre, dans la substance médullaire de la surrénale, des enclaves de cellules corticales reconnaissables à leur caractère de spongiocyte et à la présence de pigment ; on trouve enfin des éléments de substance nerveuse dont la présence dans l'organe a donné lieu à bien des discussions. La substance médullaire de la surrénale est, en effet, très riche en *cellules nerveuses sympathiques* de grande taille et se présentant soit isolées, soit groupées en amas gangliformes et appendues à un nerf.

Ces rapports intimes des cellules sympathiques et des cellules chromaffines ne sont pas particuliers à la médullaire de la surrénale ; cette association cellulaire se rencontre aussi dans les paraganglions (paraganglions intercarotidien, mésentérique, p. coccygien de Luschka, organe parasympathique de Zuckerkandl). Les recherches d'anatomie comparée et d'embryologie (Leydig, Grynfeltt, Kohn, Stilling, Soulié) viennent fournir d'autres preuves de l'analogie de la substance médullaire des capsules surrénales et des paraganglions. Elles montrent, de plus, que les substances corticale et médullaire de la surrénale sont associées morphologiquement et fonctionnellement d'une façon de plus en plus intime à mesure qu'on s'élève dans la série des Vertébrés.

Il faut donc considérer les capsules surrénales comme formées en réalité par l'association fonctionnelle de deux orga-

nes bien distincts et d'origine embryologique différente : un organe riche en substances graisseuses, organe lipogène constitué par la substance corticale, et un organe paraganglionnaire, adrénalogène, organe chromaffine, qui est représenté par la substance médullaire.

CHAPITRE II

PHYSIOLOGIE DES CAPSULES SURRÉNALES

Les faits cliniques rapportés, en 1855 par Addison, avaient attiré l'attention du grand physiologiste Brown-Séquard, qui, dès 1856, commença chez les animaux ses recherches sur le rôle des capsules surrénales. Voyons quels ont été les résultats des expériences de Brown-Séquard et des nombreux chercheurs qui, à sa suite, ont étudié cette question.

L'expérience fondamentale est celle de la suppression de l'organe par ablation ou par destruction. Brown-Séquard fait l'ablation totale des capsules surrénales. Abelous et Langlois les détruisent par cautérisation ; Oppenheim et Lœper, par injection de substances caustiques (alcool, acide chromique, chlorure de zinc), ou toxiques (toxines microbiennes) ; Stilling, en produisant leur nécrobiose par ligature des vaisseaux ; Bernard et Bigard, enfin, par injection d'un sérum cytolytique. Chaque fois, les résultats obtenus sont comparables. On observe chez l'animal opéré, au bout de quelques heures ou de quelques jours au plus, les troubles suivants : d'abord, la perte graduelle des forces, une asthénie rapide et complète qui rend l'animal apathique et immobile. Les premiers expérimentateurs avaient cru à une vraie paralysie des membres, du train postérieur en particulier ; en réalité, il n'en est rien, ce n'est que de l'asthénie ; l'excitabilité électrique des muscles et des nerfs reste conservée jusqu'à la fin (Gourfein). En outre de la faibleses musculaire, on remarque aussi chez l'animal opéré une baisse immédiate de la pression artérielle ; le pouls devient petit et faible, arythmique ; la respi-

ration s'accélère, à la fin seulement elle devient lente et profonde ; la température s'abaisse ; on note enfin des troubles digestifs : vomissements, diarrhée, salivation, et l'animal meurt au milieu de convulsions.

Abelous et Langlois viennent compléter ces données en montrant que ces troubles s'aggravent notablement sous l'influence de la fatigue et aboutissent plus rapidement à la mort ; celle-ci peut être subite après que l'animal a exécuté quelques mouvements pénibles (Hultgren et Anderson). Lorsqu'on pratique une ablation partielle des capsules surrénales, on observe une hypertrophie compensatrice du côté opposé ; la persistance d'un simple fragment glandulaire (le onzième du poids total de la glande) permet la survie et ainsi s'expliquent des échecs expérimentaux par suite de la présence de surrénales accessoires (Oppenheim).

Ce premier groupe de faits montre d'une façon certaine l'existence, dans les capsules surrénales, d'une sécrétion interne indispensable à la vie. Par l'expérience inverse, introduction dans l'organisme de l'extrait de glande surrénale, la preuve en a été établie encore plus sûrement. Abelous et Langlois, Gourfin ont réalisé des greffes sous-cutanées de substance surrénale chez des grenouilles, dont ils détruisaient les capsules lorsque la greffe pouvait être considérée comme fixée ; dans ces expériences, on obtenait chez l'animal opéré une survie de 6 à 44 jours. Brown-Séquard a montré aussi qu'en injectant de l'extrait aqueux de surrénales à des cobayes presque mourants, à la suite de l'ablation de leurs capsules, on leur assure une survie de plusieurs heures, mais sans jamais pouvoir les conserver. De plus, Oliver et Schœfer, Cybuski ont établi qu'en injectant de l'extrait surrénal dans le sang d'un animal, on provoque une élévation de la tension artérielle, le ralentissement du cœur, la mydriase et une résistance plus grande aux diverses intoxications.

Ces différents auteurs avaient expérimenté sur l'ensemble de la glande. Voici quelques expériences plus récentes cherchant à différencier fonctionnellement les deux substances de l'organe, la corticale et la médullaire. Vassale et Zanfrognini

(1902) montrent que l'ablation de la substance médullaire détermine une mort rapide et que l'ablation de la corticale seule est suivie d'une cachexie spéciale qui n'entraîne la mort qu'au bout de trois ou quatre semaines. M. et Mme Christiani (1902) viennent confirmer ce fait en constatant que l'extirpation partielle des surrénales chez le rat n'est pas toujours mortelle lorsqu'il reste de la substance médullaire ; si on ne laisse que des fragments de corticale, la mort est fatale.

Levi della Vida (1903) apporte un fait nouveau : en injectant un extrait de substance médullaire et un extrait de substance corticale, on peut obtenir deux sérums cytolytiques à caractères distincts.

Parallèlement à ces recherches chez l'animal, les chimistes, de leur côté, étudient *in vitro* les réactions et caractères des capsules surrénales. Vulpian (1856) établit ce fait que la substance médullaire donne avec le perchlorure de fer dilué une coloration brun verdâtre ; à sa suite, Moore et Langlois montrent que cette substance, qui donne la réaction de Vulpian, est bien celle qui agit sur la circulation ; enfin, après les travaux de Krükenberg, de V. Fürth (suprarénine), d'Abel (épinéphrine), l'Américain Takamine en 1901 et peu après lui Aldrich, parvinrent à isoler cette substance qui est l'*adrénaline ;* ses propriétés physiques et chimiques sont aujourd'hui bien connues ; son action sur l'organisme humain seule nous intéresse ici.

Appliquée sur une muqueuse, elle est absorbée et détermine immédiatement une anémie locale très marquée. Elle agit donc comme un vaso-constricteur pour amener une action hypertensive ; mais ses effets sont passagers, ils cessent au bout de quelques minutes.

Injectée dans les veines à doses infinitésimales, elle provoque une énorme élévation de la pression artérielle, le ralentissement et le renforcement de l'impulsion du cœur. A doses répétées, les injections intraveineuses d'adrénaline amènent la production de lésions athéromateuses, au niveau de l'aorte. Ce fait ressort très nettement des expériences de Josué, des recherches de Lison, Martinotti, Vaquez, Bernard

et Bigard. D'autre part, Bouchard et Claude, Josué ont montré aussi que les injections intra-veineuses brusques, d'une forte dose d'adrénaline, provoquaient chez le lapin des accès typiques et souvent mortels d'œdème aigu du poumon.

Carnot et Josserand, en 1903, ont établi qu'en injectant de l'adrénaline dans une artère, il faut une dose deux fois plus forte que par le passage dans la veine pour obtenir une même élévation de pression ; il semble donc que l'adrénaline perd de son activité en traversant les muscles ; de ces faits ainsi que d'autres rapportés par Liocre (1904), il faut conclure que l'adrénaline est neutralisée ou détruite par les produits d'élaboration du travail musculaire et que cette destruction est d'autant plus active que le muscle travaille davantage.

Les injections intra-vasculaires d'adrénaline ont montré aussi que cette substance a une action sur le sang ; chez le lapin, Parisot a pu produire un syndrome hémolytique avec anémie, anisocytose, hématies granuleuses, urines hémaphéiques. De plus, l'injection d'adrénaline amène un écoulement abondant de lymphe (Camus), produit l'apparition de la sécrétion salivaire et lacrymale (Langley) ; elle provoque de la mydriase (Lewandowsky) ; elle ralentit la diurèse pendant un temps très court, puis l'augmente pendant 4-15 minutes (Bardier et Frenckel, Charrin et Langlois). Ghedini a observé 23 fois sur 60 de la glycosurie). Enfin cette substance provoque la contraction des muscles bronchiques, de la vésicule biliaire, de l'intestin, de l'utérus ; chose curieuse, elle provoque aussi bien une décontraction qu'une contraction au niveau de la vessie et de l'estomac : ce fait semble indiquer qu'elle n'agit pas sur la fibre musculaire et vient à l'appui de l'existence des nerfs inhibiteurs (Doyon).

De tous ces faits expérimentaux, on peut conclure à l'existence de fonctions surrénales multiples :

a) Les capsules surrénales ont une *fonction antitoxique :*

Cette action s'exerce sur les produits toxiques endogènes sur le poison d'origine musculaire en particulier. Si les animaux meurent après l'ablation des surrénales, c'est parce que cette suppression permet l'accumulation dans l'organisme

de substances toxiques produites par le travail musculaire. L'hypertoxicité du sang et de l'extrait musculaire des animaux décapsulés en est une preuve. Cette action s'exerce vis-à-vis de toutes les intoxications endogènes (dans la grossesse, elle se traduit par une hypertrophie de l'organe) et de toutes les intoxications exogènes (phosphore, strychnine, atropine, produits organiques) ; l'extrait surrénal mélangé à ces diverses substances toxiques ou injecté aux animaux en même temps que ces substances augmente, dans un grand nombre de cas, la résistance de l'organisme à l'intoxication. Enfin comme le dit Oppenheim, le rôle important joué par les glandes surrénales dans la défense de l'organisme est encore démontré par la constance des lésions capsulaires dans les infections et les intoxications. Il semble que ce soit la substance corticale lipogène de la glande qui préside à cette fonction : on constate, en effet, que les cellules productrices de graisse entrent en suractivité fonctionnelle sous l'influence de la tétanisation musculaire (Bernard et Bigard), de la grossesse (Guieysse), d'intoxications expérimentales par l'arsenic et le mercure (Bernard et Bigard). Cette fonction antitoxique est aussi, semble-t-il, sous la dépendance de la couche pigmentaire. La présence du pigment dans les surrénales a donné lieu à bien des controverses : il semble peu probable que les surrénales soient chargées de retenir un pigment amené par le sang, et on a renoncé à soutenir que c'est la suppression d'une fonction de ce genre qui amène la pigmentation chez les addisoniens ; l'opinion la plus vraisemblable est que le pigment est formé sur place et que la fonction pigmentaire n'est qu'une fonction accessoire de la fonction adipogénique et antitoxique. « On peut considérer les grains de pigment, dit Bonnamour, au même titre que les vésicules graisseuses, comme des enclaves protoplasmiques au niveau desquelles viendraient se détruire certains produits toxiques. »

b) Les glandes surrénales ont une *fonction angiotonique* :

Nous avons vu plus haut que cette fonction appartient à l'adrénaline ; mais il n'est pas possible d'expliquer le mécanisme de cette action angiotonique ; on ne sait s'il faut

l'attribuer à une excitation du tissu musculaire cardio-artériel (Oliver et Schœfer) ou à une excitation de tout l'appareil sympathique vaso-constricteur (Gyon, Guinard et Martin). L'adrénaline étant la substance caractéristique de la médullaire des surrénales, il paraîtrait logique de conclure que la fonction angiotonique n'appartient qu'à la médullaire. Et cependant, les travaux de Josué et Bloch, les observations de Lœdérich, de Chirié (hypertension coïncidant avec destruction de la médullaire et hyperplasie corticale) démontrent que la couche corticale contient des substances fortement hypertensives destinées peut-être à se transformer en adrénaline au niveau de la médullaire (préadrénaline). Ce fait vient troubler la théorie du dualisme surrénal qu'admettent au contraire les histologistes et embryologistes. De plus, des recherches très intéressantes de H. Roger établissent qu'à côté de ces substances hypertensives, les surrénales contiennent aussi des substances hypotensives ; ce sont des substances graisseuses et deux pigments provenant de la corticale, l'un rouge, dialysable, soluble dans l'alcool ; l'autre, noir, non dialysable, insoluble dans l'alcool ; il faut admettre avec Roger que les capsules surrénales renferment des substances antagonistes dont les effets sur la tension artérielle peuvent jusqu'à un certain point se combattre et se neutraliser.

L'existence de ces deux fonctions surrénales angiotonique et antitoxique est assez nettement établie ; toutefois, la physiologie surrénale ne se résume pas dans ces deux formules ; les fonctions capsulaires sont beaucoup plus complexes ; c'est ainsi que la sécrétion surrénale a certainement une action sur le *tonus musculaire* en général, soit directement, soit indirectement, par l'intermédiaire du système nerveux (nerfs inhibiteurs, Doyon), mais cette action est difficile à préciser. Il est probable aussi qu'il existe une relation entre cette sécrétion et l'hématose ; le produit surrénal déversé dans le sang et transporté au poumon, favoriserait, semble-t-il, la fixation de l'oxygène et ferait partie intégrante de l'hématie.

De plus, on commence à entrevoir les relations fonction-

nelles synergiques ou antagonistes qui existent entre les différentes glandes à sécrétion interne et c'est certainement ainsi qu'il convient d'expliquer la production de *glycosurie* à la suite d'une injection sous-cutanée ou intra-veineuse d'adrénaline (*Nebennierendiabetes* des auteurs allemands). D'après les recherches de Lépine, de Blûm, de Makaroff, d'André Meyer, de Ghedini, il y a antagonisme entre le pancréas et les capsules surrénales ; ce qui semble le prouver, c'est qu'après injection d'adrénaline, l'administration d'extrait pancréatique empêche l'apparition de la glycosurie ; donc le suc pancréatique a une action antiadrénalique et par suite, on peut attribuer à une insuffisance pancréatique la glycosurie post-adrénalique. De plus, on a remarqué que certains cas de diabète pouvaient être attribués à une excitation exagérée des nerfs sécréteurs des glandes surrénales, à la suite de laquelle se produirait une augmentation de la sécrétion d'adrénaline exerçant sur l'organisme une action glycosurique ; ce fait est corroboré par l'observation de Mayer, qu'après l'ablation des surrénales la piqûre de Claude Bernard ne provoque plus de glycosurie.

Tels sont les faits connus à l'heure actuelle sur la sécrétion des glandes surrénales. Les histo-physiologistes ont voulu étudier plus à fond cette sécrétion, en recherchant quel peut bien être son mécanisme intime.

Mulon a constaté que le passage dans le sang des produits surrénaux se fait de deux façons : par sécrétion mérocrine et par sécrétion olocrine. Depuis la couche fasciculée et parfois depuis la spongieuse jusqu'à la moelle, on trouve dans les capillaires accolées à l'endothélium de très fines gouttelettes qui prennent électivement la fuchsine. Or, les caractères des cellules juxta-vasculaires permettent d'établir que ces cellules président au passage dans les vaisseaux des gouttelettes rouges, produit de sécrétion fluide qui traverse par osmose la paroi endothéliale. C'est là le processus de la sécrétion mérocrine. En outre, on peut constater qu'en une zone limitrophe de la substance médullaire, zone très riche en capillaires sanguins, une communication s'établit entre

ces capillaires dilatés en sinus et les cordons cellulaires. Ceux-ci baignent directement dans le sang, de telle sorte que les cellules chargées de pigment peuvent abandonner une partie de leur corps cellulaire ou même tomber entières dans le torrent circulatoire. Il y a à ce niveau sécrétion olocrine. Mulon, par conséquent, a pu arriver à surprendre la sécrétion interne de l'organe.

Dans ce mécanisme intime comment agit le système nerveux ? Acker et de Rodt, dans des expériences récentes, ont prouvé que la sécrétion de l'adrénaline est influencée par l'excitation du nerf splanchnique ; pour démontrer cette action, ils excitent les nerfs splanchniques et observent l'augmentation de la pression sanguine qui en résulte ; la compression des veines surrénales supprime cette augmentation de pression. Ce fait est en même temps la preuve que, dans les conditions physiologiques, il existe une vraie sécrétion interne d'adrénaline avec passage dans la circulation. Depuis cette constatation, Connona a pu démontrer, par de nouvelles expériences, que les émotions font passer dans le sang une quantité plus considérable d'adrénaline.

CHAPITRE III

LES SYNDROMES SURRÉNAUX

Leur classification d'après la physiologie

Nous venons de voir que les physiologistes, dans leurs recherches expérimentales, avaient étudié successivement, d'abord par l'ablation totale ou partielle de l'organe, la suppression ou la diminution de la fonction, ensuite par l'injection d'extraits surrénaux, l'hyperfonctionnement glandulaire. Il est possible en clinique de retrouver les données du laboratoire. C'est donc l'idée physiologique qui doit servir de base à la classification des syndromes surrénaux. Il faut envisager deux sortes de troubles :

1° Les troubles par hyperfonctionnement capsulaire ou *hyperépinéphrie ;*

2° Les troubles par insuffisance fonctionnelle ou *hypoépinéphrie.*

A chacun de ces syndromes cliniques correspondent d'ailleurs des lésions anatomiques différentes, dont l'étude se précise chaque jour.

Rappelons que le syndrome d'hyperfonctionement capsulaire ou hypérépinéphrie a été surtout étudié par Josué, Vacquez, Gouget, Bernard et Bigard ; il se manifeste par l'hypertension artérielle, l'athérome, la glycosurie et explique dans bien des cas l'œdème aigu du poumon (Bloch, Lœderich, Aubertin) ; il correspond anatomiquement à l'hyperplasie du cortex et de la médullaire, et physiologiquement à une hypersécrétion glandulaire.

Le syndrome d'insuffisance capsulaire ou hypoépinéphrie, que nous allons maintenant étudier en détail, a été, ces dernières années, le sujet de nombreux travaux. Les premières recherches cliniques publiées par Sergent et Bernard datent de 1899 ; puis viennent les travaux d'Oppenheim, de Lœper, d'Hutinel, de Bigard, Moizard, Ribadeau-Dumas, Sézary.

C'est dans le cadre de l'hypoépinéphrie que doit rentrer le *syndrome d'Addison ;* il n'en est qu'une variété clinique, assez spéciale toutefois pour qu'on soit autorisé à la conserver sous ce nom. La mélanodermie ne fait pas partie du tableau de l'insuffisance surrénale pure ; c'est un symptôme surajouté dépendant du sympathique juxta-surrénal, ce qui permet de dire que le syndrome d'Addison est un *syndrome parasurrénal.*

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

L'INSUFFISANCE SURRÉNALE

Rôle des infections dans son étiologie

Dans quelles conditions se produit le fléchissement des fonctions surrénales ?

Parmi les causes capables de déterminer l'hypoépinéphrie, il faut citer en premier lieu les infections. Il est établi par deux groupes de preuves, par l'expérimentation, d'une part, par les données cliniques, d'autre part, que la glande surrénale est très sensible aux toxines microbiennes :

1° *Données expérimentales.* — Les recherches de pathologie expérimentale montrent que toutes les infections peuvent produire des lésions des surrénales. Roux et Yersin, en 1899, l'ont prouvé pour la diphtérie produite expérimentalement chez le cobaye. Charrin et Langlois, en 1893, pour l'infection pyocyanique ; Roger, en 1894, pour l'infection pneumobacillaire ; Lœper et Oppenheim, en 1901, ont complété ces recherches en montrant l'altération constante des surrénales dans la pneumonie, la fièvre typhoïde, la variole, le tétanos et le charbon. Enfin Tchervenzoff a pu produire chez le rat des lésions surrénales avec le microbe de la peste.

2° *Données cliniques.* — La clinique vient confirmer les conclusions de ces différents auteurs : chez l'homme tous les

agents microbiens peuvent produire des altérations des glandes surrénales. Parmi les infections aiguës, il en est où ces lésions se rencontrent à peu près toujours : c'est le cas de la scarlatine, de la diphtérie, de la variole, du choléra. Remarquons que ce sont là des maladies malignes ou susceptibles plus que d'autres de le devenir (scarlatine, diphtérie). Toutes les autres maladies microbiennes aiguës sont capables aussi de produire une atteinte des surrénales : fièvre typhoïde, pneumonie, rougeole, érysipèle, granulie, streptococcies, peut-être fièvre de Malte, infections banales. L'influence des infections chroniques ne paraît pas moins considérable ; on sait depuis longtemps que de tous les agents microbiens, le bacille de Koch, directement ou par ses toxines, est celui qui a le plus tendance à frapper les glandes surrénales. Mais la syphilis, soit au moment de la période secondaire, soit au cours des poussées aiguës de la période tertiaire, le paludisme aussi (Bossuet) peuvent atteindre les capsules.

Quelle sera la traduction clinique de ces altérations glandulaires ?

Ces lésions étant à tendance destructive, se manifesteront par l'hypofonctionnement de l'organe, c'est-à-dire par le tableau de l'hypoépinéphrie. C'est au cours même de l'infection que pourra apparaître l'insuffisance surrénale, bien souvent aussi ce sera plus tard, pendant ou après la convalescence, qu'on la verra se constituer progressivement. Evans, Wirchow, Fortineau, l'ont vu survenir à la suite d'une fièvre typhoïde ; Wolbracht, consécutivement au purpura ; enfin Bossuet rapporte une observation de maladie d'Addison incontestablement liée à la variole. Il est aussi des cas où l'insuffisance surrénale apparaît au déclin de la maladie ou en pleine convalescence, mais non plus d'une manière progressive ; son apparition est alors brutale : c'est le cas de la mort subite de la fièvre typhoïde, de la scarlatine ; c'est le cas du syndrome cardio-gastrique de la convalescence de la diphtérie.

Mais, ces lésions des surrénales par les agents infectieux, aussi bien dans les infections aiguës que dans les infections chroniques, restent le plus souvent silencieuses ; ce sont les *surrénalites latentes* bien étudiées par Sézary.

Dans beaucoup de maladies infectieuses aiguës, on trouve en effet des lésions des surrénales, sans avoir cependant constaté chez le malade le tableau de l'insuffisance capsulaire. Comment cette surrénalite aiguë peut-elle rester latente ? Sergent a fait observer que « le syndrome d'hypoépinéphrie peut se trouver noyé en quelque sorte dans l'ensemble des symptômes propres à la toxi-infection, au cours de laquelle il éclate ». Cependant, il semble plutôt que les fonctions surrénales peuvent rester conservées chez ces malades, sans doute parce que les lésions produites ne sont pas assez intenses pour les supprimer ou parce qu'il s'établit chez eux une suppléance fonctionnelle d'une des surrénales ou d'une surrénale accessoire. Quant aux surrénalites chroniques latentes, qui sont aussi des trouvailles d'autopsie, leur importance se précise de plus en plus. Sézary, qui a spécialement étudié la question, cite des cas de pneumonie ou de congestion pulmonaire, dont on pouvait à bon droit espérer la guérison et dont l'évolution fut cependant fatale ; or, chez ces sujets, les surrénales présentaient manifestement des lésions scléreuses anciennes relevant d'une maladie antérieure. Au cours de l'infection, on ne notait pas de manifestations, même frustes, d'insuffisance surrénale : « on constatait seulement la tendance de la maladie à suivre l'évolution la plus grave ; on ne peut expliquer ce fait qu'en invoquant l'état complexe et mal défini de moindre résistance de l'organisme ». A l'état de santé, la lésion scléreuse capsulaire passe inaperçue, mais au cours d'un état pathologique, cet hypofonctionnement surrénal, sans se démasquer toutefois, met le malade en état d'infériorité pour la lutte.

Cette notion des surrénalites latentes nous amène à parler des *causes prédisposantes* de l'insuffisance surrénale ; son importance pratique est considérable, car il est établi qu'une première altération capsulaire favorise l'éclosion d'une seconde, et au cours de cette seconde atteinte, le syndrome d'insuffisance se révèlera en donnant à la maladie un caractère tout particulier de gravité.

L'*hérédité pathologique* a certainement aussi un rôle pré-

disposant : Leconte rapporte des faits d'hémorragie surrénale observés chez des nouveau-nés dont les parents étaient atteints d'infections diverses. Petit a trouvé des lésions constantes des surrénales chez les rejetons des mères typhiques. Comme le fait remarquer Bossuet, « si on rapproche ces faits des » conclusions des travaux de Charrin et Gley, à propos du » retentissement des infections des ascendants sur la cons- » titution des descendants, on peut conclure à l'existence » dans certaines conditions d'une prédisposition familiale » à l'insuffisance surrénale ».

L'*âge* paraît avoir aussi une influence considérable : c'est surtout chez les jeunes enfants et les jeunes gens que peut se produire l'insuffisance surrénale ; l'influence du *sexe* est aussi démontrée : toutes les statistiques s'accordent pour conclure à la plus grande fréquence des insuffisances surrénales dans le sexe masculin. Leconte a réuni 34 cas d'hémorragie surrénale parmi lesquels 21 ont eu lieu chez l'homme. La statistique de Dézirot, qui porte sur les enfants, montre que dans 60 % des cas, ce sont des garçons qui sont frappés. Enfin, Frisco a eu recours à des faits expérimentaux et établi qu'à la suite de la décapsulation chez les animaux, la survivance était plus longue pour les femelles que pour les mâles. Cet auteur pense que la fonction ovarienne peut, dans une certaine mesure suppléer la fonction surrénale défaillante. Parmi les autres causes capables de favoriser l'apparition de l'insuffisance capsulaire, il faut citer le surmenage et par suite on comprend l'influence de la profession.

Enfin, il est un cas un peu spécial qu'il faut aussi envisager, c'est la transmision à la capsule d'une infection voisine. Alezais et Arnaud ont montré notamment que la tuberculose des capsules surrénales est parfois consécutive à la tuberculose des tissus qui avoisinent ces organes. Les lésions bacillaires du rein, toutefois, se transmettent rarement aux glandes surrénales ; Tuffier, qui a fait des recherches dans ce sens, n'a trouvé de lésions capsulaires que trois fois sur 500 cas de reins tuberculeux. La propagation des infections aux surrénales peut aussi se faire à distance par métastase, au

moyen d'une embolie septique ; c'est le cas classique de Janowsky, de surrénalite purulente ; c'est aussi le cas publié par Mattéi concernant une femme morte d'infection purulente et présentant dans les capsules surrénales des infarctus et deux abcès métastatiques.

Telle est la part considérable que prennent les infections dans le développement de l'insuffisance capsulaire. D'autres facteurs peuvent parfois être mis en cause : les traumatismes (Scharp, Hervey), le froid (Fresne). Les intoxications, elles aussi, produisent des altérations des surrénales ; mais exception faite pour l'hydrargyrisme, il est établi que les autres intoxications externes, saturnisme, alcoolisme, se traduisent au contraire par le syndrome d'hyperépinéphrie.

CHAPITRE II

ANALYSE ANATOMO-CLINIQUE DE L'HYPOÉPINÉPHRIE

L'insuffisance surrénale ou hypoépinéphrie est un syndrome anatomo-clinique caractérisé cliniquement par des troubles multiples dont les plus frappants sont l'asthénie et l'hypotension et anatomiquement par des altérations à tendance destructive des glandes surrénales.

Analysons maintenant les différents éléments de ce syndrome. Ils sont communs à tous les états d'hypoépinéphrie et se rencontrent par conséquent lorsque survient ce tableau au cours d'une maladie infectieuse.

Eléments cliniques

Les symptômes d'insuffisance surrénale sont multiples et intéressent différents appareils ; à ne considérer que leur nombre, on pourrait croire la séméiologie surrénale assez riche. Mais comme le fait remarquer Sergent, la plupart de ces éléments sont d'une telle banalité qu'ils n'acquièrent quelque valeur que par leur groupement. En partant du point de vue physiologique, il faut considérer le syndrome médullaire et le syndrome cortical. Le premier a sous sa dépendance les troubles circulatoires, tels que l'hypotension, la tachycardie, le collapsus ; l'autre, explique les troubles nerveux toxiques, tels que asthénie. Nous reviendrons plus loin sur ces interprétations pathogéniques.

a) *Troubles circulatoires.* — Leur importance est capitale surtout dans les formes aiguës. Le cœur est atteint dans son rythme : la tachycardie (120 et au-dessus) est la règle ; souvent on note en plus de l'arythmie, mais toujours cette tachycardie va avec l'hypotension artérielle ; le pouls est petit, mou, facilement dépressible ; l'hypotension dans l'insuffisance surrénale est un symptôme constant (10 ou au-dessous). Ces accidents aboutissent rapidement au collapsus et aux syncopes ; ils s'expliquent par la suppression du rôle régulateur de la pression artérielle exercé normalement par les surrénales.

b) *Troubles gastro-intestinaux.* — Les vomissements muqueux ou alimentaires, fréquents, répétés, souvent incoercibles, surtout chez les enfants (Dézirot) constituent un symptôme des plus importants, car c'est lui bien souvent qui ouvre la scène (diphtérie). On note aussi généralement de la diarrhée, le plus souvent sans caractères spéciaux, mais revêtant parfois un aspect cholériforme ; la constipation est exceptionnelle surtout chez les enfants. Des douleurs abdominales pouvant devenir assez intenses pour arracher des cris au malade, accompagnent presque toujours ces phénomènes gastro-intestinaux. Le caractère particulier de ces troubles digestifs consiste surtout dans leur mode d'apparition qui est d'habitude imprévu et brutal.

c) *Troubles nerveux.* — L'*asthénie* est un des symptômes cardinaux de l'insuffisance surrénale ; on peut dire qu'il ne manque jamais et par suite devient un des éléments primordiaux du diagnostic : c'est lui qui caractérise les formes de maladie d'Addison sans mélanodermie, rapportées par Lancereaux (*Arch génér. de médec.*, 1890, par Carpentier (*Th. Paris*, 1897) et décrites par Dieulafoy dans ses cliniques de 1898, sous le nom de formes frustes de maladie d'Addison. L'asthénie surrénale consiste en une diminution de la force musculaire, mais surout en une diminution de la résistance à la fatigue.

« On peut s'en convaincre au moyen du dynamomètre ; à supposer que dans un premier effort le malade puisse donner

20 kilogs au dynamomètre, à un deuxième ou à un troisième effort, il ne pourra plus donner que 10 kilogrammes ou 5 kilogrammes; à un quatrième ou cinquième effort, il ne donnera presque plus rien ; sa force musculaire est déjà épuisée ; ce rapide épuisement musculaire peut être enregistré dans les plus minutieux détails, au moyen de l'ergographe de Mosso. » (Dieulafoy.) On reconnaît bien là l'insuffisance de la fonction antitoxique de l'organe ; les surrénales ne pouvant plus détruire les poisons dus à la contraction musculaire, ceux-ci s'accumulent dans l'organisme, intoxiquant à la fois le muscle et le sujet tout entier. Ce n'est plus comme chez un parétique dont les toxines musculaires sont immédiatement détruites et chez lequel, par conséquent, un même effort, si faible soit-il, pourra être répété plusieurs fois. L'asthénie surrénale est progressive : elle se caractérise au début par une grande prédisposition à la fatigue, puis peu à peu le malade devient incapable de fournir les efforts habituels, il arrive à ne plus pouvoir marcher ou même parler. « Redoutant le » moindre effort, impuissant d'ailleurs à le fournir, conscient » mais n'ayant plus la force de vouloir, ni la volonté d'agir, » le malade n'est plus qu'un être inerte, dépourvu de toute » activité physique et morale. » (Sergent.) Dans ces modalités aiguës, l'asthénie consiste en une dépression profonde, brutale, qui abat et sidère l'individu d'un coup.

A cet état d'anéantissement physique s'ajoute un abattement moral intense et le malade ainsi affaibli s'enfonce dans une demi-somnolence qui aboutit tôt ou tard au coma. Beaucoup plus rarement et seulement dans les états aigus, on note, au contraire de la surexcitation, du délire, parfois même des convulsions aboutissant aussi au coma. Comme autres troubles nerveux, signalons la céphalée, qui est constante, et des douleurs lombaires ou abdominales. On observe aussi parfois de la paralysie des sphincters qui se traduit par de l'incontinence d'urine. Enfin Sézary a signalé aussi la fréquence d'un autre symptôme : c'est l'amyotrophie progressive, diffuse qu'on observe surtout dans les états d'insuffisance chronique.

A côté de ces divers symptômes circulatoires, digestifs

et nerveux, prennent place des *symptômes généraux :* et d'abord l'anémie qui explique les vertiges, les bourdonnements d'oreille, les troubles menstruels, les souffles extracardiaques de surrénaux chroniques ; elle consiste dans une diminution de la masse du sang, la diminution du nombre des hématies, la modification variable de la proportion d'hémoglobine (Colat). Ces troubles de la nutrition générale se traduisent aussi du côté des urines, dont la quantité est inférieure à la normale ; leur toxicité est augmentée peut-être à cause de la présence de pigments toxiques (Gioffreddi et Zinno). L'urée, les chlorures, les phosphates surtout sont diminués. A la période terminale, il n'est pas rare de trouver de l'albumine, de l'urobiline et même de la neurine qu'Albanèse considère comme le poison spécifique de la maladie d'Addison. Ces troubles de nutrition générale s'accompagnent d'hypothermie : les surrénaux chroniques sont très sensibles au froid et ne peuvent se réchauffer que très difficilement ; dans les états aigus, l'hypothermie n'est pas constante ; au cours des maladies infectieuses, elle peut se traduire par un brusque abaissement de la courbe thermique.

Ces nombreux symptômes d'insuffisance capsulaire conduisent le malade à l'amaigrissement et à la cachexie : le coma est la fin habituelle des surrénaux : il est toutefois un autre mode de terminaison qui est loin d'être rare chez eux : c'est la mort subite, dont on trouve de multiples exemples rapportés dans la littérature médicale ; nous parlerons plus loin de la pathogénie de cet accident.

Tels sont les éléments de l'insuffisance capsulaire pure. Etudions maintenant un symptôme qui pendant longtemps a été considéré comme le seul caractéristique des lésions surrénales : c'est la *mélanodermie addisonienne*. Elle est caractérisée par une coloration brunâtre, bronzée de la peau et des muqueuses. Son début est généralement insidieux et passe souvent inaperçu. C'est sur les parties découvertes (face, cou, mains, avant-bras) exposées à la lumière et aux frottements (col, corset, jarretières) qu'apparaissent d'abord des taches de teinte gris sale. Puis, peu à peu, la pigmentation se géné-

ralise et s'accentue. Mais presque jamais la coloration des téguments n'est uniforme. Elle est toujours beaucoup plus marquée dans les régions normalement pigmentées (mamelons, parties génitales, aisselles) et au niveau des cicatrices superficielles (excoriations, vésicatoires, pointes de feu). Enfin, sur le fond même des taches brunâtres, se voient souvent des portions plus pigmentées encore et siégeant en général à la base des poils. Certaines régions telles que la paume des mains et la plante des pieds sont le plus souvent indemnes. La mélanodermie atteint aussi les muqueuses : dans la bouche, à la face interne des joues, sur les gencives, sur les commissures labiales, sur la langue, apparaissent des taches brunes ou bleu-violet rappelant celles de certaines races de chiens seters laverack et pointers. Les autres muqueuses peuvent aussi être atteintes. Les conjonctives, la sclérotique, participent souvent à cette pigmentation.

Telle est la description classique depuis bien longtemps de la mélanodermie addisonienne. Mais l'interprétation de ce symptôme semble se préciser seulement depuis quelques années ; il est maintenant bien établi que la pigmentation ne résulte pas d'un trouble fonctionnel surrénal, mais bien de l'*altération du sympathique péricapsulaire*. La mélanodermie, en effet, peut être reproduite expérimentalement, comme l'a fait Calogero chez le rat, en produisant avec une curette des lésions irritatives du plexus solaire. D'un autre côté, la destruction des capsules surrénales ne s'accompagne jamais de mélanodermie, du moins lorsqu'elle est faite dans de bonnes conditions d'expérimentation ; il faut avoir soin, en détruisant les surrénales, de ne pas léser, en le tiraillant par exemple, le sympathique péricapsulaire ; on peut pour cela, comme l'a fait de Vecchi, injecter dans la surrénale des produits tuberculeux et ainsi la détruire fonctionnellement. On voit apparaître alors le syndrome d'insuffisance capsulaire, asthénie, tachycardie, diarrhée, etc., mais pas de mélanodermie.

Cliniciens et anatomo-pathologistes sont ici d'accord avec les physiologistes : on sait depuis longtemps que la mélanodermie n'apparaît généralement, au cours de la maladie

d'Addison, que bien après les autres symptômes ; Jaccoud n'a observé la pigmentation, survenant comme phénomène initial, que 6 fois sur 144 observations ; parfois même elle n'existe pas. Les observations de formes frustes de maladie d'Addison sans pigmentation sont multiples. D'autre part, la mélanodermie peut se produire isolément chez des sujets qui n'ont aucun signe d'insuffisance surrénale. De plus, l'anatomie pathologique nous apprend que la destruction massive et brutale des surrénales par des lésions aiguës ne produit pas de pigmentation ; il est exceptionnel de l'observer dans les surrénalites aiguës et les hémorragies capsulaires ; dans les processus chroniques, tuberculeux le plus souvent, elle n'apparaît généralement qu'à la période ultime : c'est qu'alors la lésion capsulaire, d'abord centrale, a gagné progressivement la périphérie et englobé les ramifications du sympathique. L'importance du siège de la lésion est donc certaine : la mélanodermie peut être le premier symptôme en date si la lésion est primitivement périphérique et si elle atteint les plexus sympathiques avant d'avoir suffisamment détruit les éléments glandulaires pour provoquer l'insuffisance.

De toutes ces considérations, il résulte que la mélanodermie est sous la dépendance du sympathique périçapsulaire ; mais il faut se demander par quel mécanisme cette irritation du sympathique peut produire de la pigmentation : on peut admettre avec Raymond et Guay que cette irritation se transmet par des fibres nerveuses spéciales à des cellules dermiques dites chromoblastes, chargées d'emmagasiner le pigment et de le distribuer aux cellules de la couche de Malpighi (Brault). De plus, les excitations périphériques interviennent dans la distribution du pigment cutané : c'est pour cela que les points exposés aux frottements sont les premiers atteints ; dans le même ordre d'idées, Jacquet et Trémolières ont montré que la mélanodermie reste souvent latente et qu'on peut l'extérioriser par l'application de produits irritants (vésicatoire, cataplasmes sinapisés).

En définitive, la mélanodermie est un symptôme indirect ou péricapsulaire de l'insuffisance surrénale, lié à la propa-

gation des lésions glandulaires aux plexus nerveux voisins. C'est par ce même processus que s'explique l'apparition de douleurs lombaires et abdominales dans les lésions surrénales chroniques.

A ce tableau de l'insuffisance capsulaire, Sergent a ajouté un symptôme nouveau qu'il a décrit pour la première fois en 1904 et auquel il a de suite attribué une grande valeur diagnostique ; c'est le *phénomène de la ligne blanche*, il consiste essentiellement dans l'apparition d'une raie blanche lorsqu'on trace avec un corps mousse une ligne sur la peau du malade ; c'est par conséquent l'inverse de la raie méningitique, raie rouge de Trousseau.

Sergent considère ce symptôme comme pathognomonique et caractéristique de l'insuffisance surrénale : « La première » fois, dit-il, que je rencontrai ce phénomène, ce fut préci- » sément chez une jeune fille qui présentait un ensemble de » symptômes pouvant faire songer à l'existence d'une ménin- » gite. Or, en cherchant la raie méningitique, je ne la trou- » vai point, mais je vis apparaître au bout de quelques ins- » tants une ligne blanche qui persista deux ou trois minutes ».

L'évolution ultérieure de la maladie, dont le tableau se précisa, l'autopsie qui put être pratiquée, démontrèrent d'une façon certaine qu'il s'agissait bien là d'un cas d'insuffisance surrénale aiguë à forme pseudo-méningitique. Depuis lors, Sergent a signalé le phénomène de la ligne blanche dans plusieurs observations, entre autres dans un cas d'insuffisance surrénale subaiguë (*Soc. médic.*, 15 avril 1904), et en novembre 1907 chez un homme mélanodermique depuis 14 ans chez lequel il vit, en même temps que la ligne blanche, apparaître les autres symptômes d'une insuffisance surrénale lente, et tout ceci disparaître par le traitement opothérapique. Aux observations de Sergent, il faut ajouter celle de Sicard (surrénalite avec ligne blanche (*Soc. médic.*, juillet 1904), celles de Bossuet (7 cas d'insuffisance surrénale avec ligne blanche), d'Hutinel et de beaucoup d'autres auteurs.

Ces quelques faits semblent bien prouver la valeur diagnostique du symptôme. Et cependant ce phénomène de la ligne

blanche a donné lieu à d'interminables controverses. Leclerc de Saint-Lô (*Soc. médic. des Hôpit.*, 3 juin 1904), Lian et de Massary, en 1906, publient, en effet, des observations cliniques de ligne blanche sans insuffisance, d'autres d'insuffisance sans ligne blanche, d'autres enfin de ligne blanche sans aucun phénomène morbide susceptible d'en rendre compte. Sergent, pour expliquer ces faits, déclare alors que « la ligne blanche est fonction d'hypotension artérielle », et pour cette raison existe dans le syndrome capsulaire. Il signale en même temps l'observation d'un vieux cardiaque de son service en état d'hypotension permanente qui présentait de la façon la plus nette le phénomène de la ligne blanche. En collaboration avec Ribadeau-Dumas, il cite encore plusieurs cas de neurasthénie, de surmenage, d'intoxication, de maladies aiguës où l'on voyait marcher de pair ligne blanche et hypotension. L'interprétation physiologique du phénomène est assez attrayante : on conçoit aisément que, par suite de l'hypotension artérielle et de la vaso-dilatation périphérique, l'excitation de la peau fasse naître une vaso-constriction des capillaires et par suite de l'anémie en ce point. Mais cette théorie de la ligne blanche d'hypotension, à son tour, fut battue en brèche. L. Bernard (*Soc. médic. des Hôpitaux*, 19 juillet 1907) recherche systématiquement ce signe sur 79 malades pris au hasard ; il le rencontre chez des brightiques en hypotension ; et au contraire constate son absence chez des hypotendus ; en un mot, ses résultats sont opposés aux théories de Sergent et il se refuse à reconnaître quelque valeur à ce symptôme.

Grégoire reprend la question dans sa thèse de Bordeaux 1910 ; il déclare, lui aussi, « que la ligne blanche n'est point un signe d'insuffisance surrénale non plus d'ailleurs qu'un signe d'hypotension artérielle ». Pour cet auteur, et il semble bien que ses conclusions soient logiques, « la théorie de M. Sergent pèche par la base ». La ligne blanche n'a rien de pathologique. « Elle ne peut se différencier de celle qu'on a toujours considérée avant lui comme physiologique » et qui est décrite par Mathias Duval dans le *Dictionnaire Jac-*

coud, 1885. Sergent, au début de ses recherches, avait déclaré que les deux phénomènes ne sauraient être confondus, et il donnait pour les distinguer les caractères suivants : « A l'ins- » tar de la raie méningitique, c'est sur la peau de l'abdomen » qu'il faut chercher la ligne blanche surrénale, non parce » qu'elle ne se produit pas sur le dos de la main comme la » raie blanche physiologique, mais parce que la raie blanche » physiologique n'apparaît guère sur l'abdomen. Il suffit de » promener rapidement et superficiellement le doigt ou un » objet mousse sur la surface de la peau. Elle n'apparaît pas » immédiatement, mais seulement au bout de 30 à 60 secon- » des, persistant ensuite pendant une durée assez longue » variant de 2 à 5 minutes ou même davantage sous la forme » d'une bandelette toujours plus large que le diamètre du » corps mousse qui l'a fait naître. Elle n'a jamais paru entou- » rée de chaque côté par une zone rosée, comme cela s'ob- » serve dans la raie blanche physiologique ». Mais ces caractères distinctifs n'ont pas grande valeur : et les recherches expérimentales de Grégoire sont à ce point de vue très instructives : de son travail, il ressort que les phénomènes dermographiques (ligne blanche ou raie méningitique) sont essentiellement instables : de nombreux facteurs entrent en jeu ; suivant la pression exercée, simple effleurage ou frottement intense, suivant la région du corps considérée, suivant le corps mousse employé, enfin suivant le sujet observé, les résultats varient. Comment donc vouloir attribuer en clinique quelque valeur à un signe sujet à tant de causes d'erreur. « La ligne blanche de Sergent ne constitue pas un symp- » tôme, et comme telle ne peut rentrer dans le cadre des faits » pathologiques. Elle semble plutôt relever du dermogra- » phisme physiologique, dont elle faisait autrefois partie et » dont on n'aurait pas dû la distraire. » (Grégoire.)

Eléments anatomiques

La suppression totale ou partielle des fonctions surrénales se traduit, en clinique, par le tableau que nous venons d'étu-

dier. Remontons maintenant à la lésion et voyons à quel état anatomique de la glande surrénale correspond son hypofonctionnement au cours des maladies infectieuses. Les altérations des capsules, produites par les toxines microbiennes, constituent les *surrénalites*. Il faut distinguer les surrénalites aiguës et les surrénalites chroniques.

a) *Altérations des surrénales dans les infections aiguës*

Les surrénalites aiguës sont de trois ordres : congestives, hémorragiques ou suppurées. Dans les trois formes, les capsules sont en général augmentées de volume : l'augmentation de poids est facile à apprécier : au lieu de 7 grammes, chiffre moyen normal, elles pèsent 10 ou 12 grammes.

Surrénalite congestive et surrénalite hémorragique ne sont que des stades différents d'un même processus lésionnel : les altérations histologiques de l'organe sont les mêmes, mais on les y rencontre à tous les degrés. Les lésions microscopiques atteignent les vaisseaux, le tissu interstitiel et l'élément noble de la glande, les cellules surrénales elles-mêmes.

1° *Lésions vasculaires.* — Elles consistent, dans leur plus faible expression, en une congestion simple du centre de la glande : l'injection vasculaire est plus ou moins intense et peut parfois être si forte que, sur une coupe, les capillaires dilatés recouvrent plus de la moitié du champ microscopique. Les phénomènes de réaction vasculaire peuvent s'accentuer et les vaisseaux, distendus par le sang, peuvent se rompre : ce n'est pas là un phénomène purement mécanique : il faut considérer l'hémorragie surrénale comme due aussi à l'altération des parois vasculaires par les toxines microbiennes. L'hémorragie est d'importance très variable. C'est au niveau des capillaires que se produit le plus souvent la rupture vasculaire. Dans ces cas, on voit à la coupe un ou plusieurs foyers sanguins, et tout autour, un état plus ou moins marqué de congestion. Cette congestion a son point de départ dans la zone réticulée de la corticale, qui est la portion la plus vasculaire de l'organe : de là elle s'étend à la zone fasciculée.

Les foyers hémorragiques se forment presque toujours au niveau de la zone réticulée ; le sang se répand dans les autres couches de l'organe en refoulant les cordons cellulaires. La rupture vasculaire peut être plus importante et atteindre une des branches de la veine capsulaire centrale. On a alors affaire à un véritable hématome (Observ. de Rayer, Chiari, Leconte, Routier) : « La glande surrénale est réduite » à une coque renfermant un magma sanguin au milieu » duquel nagent, détachées de leur base d'implantation, des » cellules qui ont perdu toute vitalité ; ces cellules sont nécro- » sées, transformées en masses sphériques sans noyau visible » teintées uniformément de brun » (Roger). Ces gros hématomes s'observent surtout dans la pneumonie, dans les streptococcies et particulièrement dans les infections des nouveau-nés. Les hémorragies des capsules surrénales constituent une des formes les plus fréquentes de la réaction de ces organes aux infections, et cette fréquence s'explique par la constitution anatomique même du parenchyme glandulaire. Elles ont fait l'objet de très nombreux travaux parmi lesquels il faut citer ceux d'Arnaud, de Lœper et Oppenheim, de Neboux, Dudgeon, Peck.

2° *Lésions interstitielles.* — Elles sont constituées par la présence dans le tissu interstitiel d'éléments cellulaires de défense venus par diapédèse ; c'est une réaction leucocytique caractérisée tantôt par des polynucléaires, tantôt par des lymphocytes. Les premiers ne se voient que dans les infections suraiguës et arrivent alors à produire de petits abcès microcopiques dans les espaces intertrabéculaires (broncho-pneumonie, streptodiphtérie, streptococcies diverses). Les lymphocytes, au contraire, se trouveraient au cours d'infections moins aiguës. Ils s'infiltrent dans la zone réticulée et autour des branches de la veine centrale. Parfois, au lieu de rester diffus, ils s'amassent pour constituer des nodules toxiinfectieux qui peuvent aboutir à la formation de petits abcès. — Les lésions interstitielles sont prédominantes dans les surrénalites par variole, streptococcies et pneumonie.

3° *Lésions cellulaires.* — Elles sont connues depuis peu, grâce surtout aux travaux de Bernard et Bigard. Dans la zone corticale, on observe les modifications suivantes : les cellules de la couche fasciculée perdent l'aspect spongieux, qui est à peine conservé dans de minimes portions de quelques cellules seulement. Elles contiennent de la graisse indélébile ou même sont dépourvues de toute graisse, et elles gardent un aspect dichroïque. Les cellules de la couche glomérulaire prennent un aspect homogène. D'ailleurs, ces modifications n'intéressent pas également toutes les parties de la glande. Dans la zone médullaire, on est frappé du mauvais état de conservation des cellules. Elles présentent toutes un aspect rétracté qui leur donne une forme étoilée. Il est intéressant de remarquer que ces modifications cellulaires de l'hypoépinéphrie sont l'inverse de ce que l'on voit dans l'hyperépinéphrie ; là, au contraire, on observe une transformation spongiocytaire de toutes les cellules de la corticale et un excellent état de conservation des cellules médullaires.

Ces lésions vasculaires, interstitielles et cellulaires des surrénalites aiguës sont celles des formes congestives et hémorragiques. La forme de surrénalite suppurée par lésion du voisinage est bien plus rare. L'observation de Janowsky en est un exemple à peu près unique.

Ces altérations de l'organe surrénal que nous venons d'étudier sont communes à toutes les infections aiguës : diphtérie, scarlatine, rougeole, variole, fièvre typhoïde, pneumonie, streptococcie, etc... Il faut remarquer, toutefois, que telle infection, la diphtérie par exemple, touchera plus spécialement l'élément cellulaire, tandis que d'autres, comme la variole, la pneumonie, les streptococcies, atteindront plutôt le tissu interstitiel.

Il est enfin une affection aiguë qui produit des lésions très différentes : c'est la granulie. C'est là une forme très rare de tuberculose capsulaire ; il n'en existe guère que trois ou quatre exemples décrits par Lœper et Oppenheim et Decloux. Dans ces cas, les lésions sont les suivantes : macroscopiquement, on ne note pas de déformations, et la surface de l'organe

est normale ; à la coupe, les tubercules ne sont visibles qu'à l'examen microscopique ; ils sont surtout abondants dans la zone périphérique, mais peuvent aussi parfois bourrer toute la glande. Ils sont constitués, comme toutes les granulations tuberculeuses, par de petits amas lymphoïdes arrondis ou allongés qui se développent de préférence au niveau des capillaires sanguins. Les éléments tuberculeux fusent entre les cordons cellulaires, qui vont se nécroser ; enfin, les vaisseaux sont dilatés et congestionnés. Ces lésions sont bilatérales et également marquées à droite et à gauche.

B. *Altération des surrénales dans les infections chroniques*

Les surrénalites chroniques sont de deux sortes : les surrénalites épithéliales hyperplasiques, qui correspondant au syndrome d'hyperépinéphrie, que nous n'avons pas à décrire (Bernard et Bigard) et les surrénalites scléreuses, qui répondent à l'insuffisance surrénale chronique, au syndrome addisonien et aux surrénalites latentes.

Surrénalites scléreuses. — La sclérose totale de la glande surrénale est rare ; elle se manifeste par la présence de placards fibreux siégeant dans la corticale et dans la médullaire et réunis les uns aux autres par des tractus scléreux qui suivent la direction des cordons cellulaires. Plus souvent, la sclérose n'est que partielle. Parfois, c'est à de la sclérose centrale qu'on a affaire : la substance médullaire est alors entièrement ou partiellement détruite par le tissu de sclérose constitué par des éléments conjonctifs fibrillaires ; la veine centrale de la capsule est atteinte aussi par ce processus et apparaît épaissie et fibrosée : autour d'elle, comme centre, on voit rayonner des tractus scléreux. Généralement, la sclérose est localisée à la couche corticale, en particulier à la zone glomérulaire. On est frappé de la diminution de volume et du nombre des glomérules ligaturés par les cordons fibreux qui les entourent. Les cellules qui les constituent ont gardé leur aspect habituel. Les éléments de la couche fasciculée, eux aussi, sont intacts. Il n'en est pas de même des cellules à pigment de la réticulée. Delamarre a montré qu'elles sont

plus nombreuses et plus développées que normalement. La surrénalite glomérulaire s'accompagne presque toujours de périsurrénalite. Souvent même elle lui est consécutive. On constate autour de la glande l'existence d'une large zone fibreuse d'où partent des prolongements qui se perdent dans le tissu cellulo-adipeux sous-péritonéal ou qui vont adhérer à la face inférieure du foie, au rein, à la vésicule. Enfin, dans ces cas-là, il est fréquent de noter de la sclérose des ganglions sympathiques péricapsulaires (mélanodermie).

Dans les surrénalites chroniques, il faut faire une place à part à deux infections dont les lésions sont très spéciales, la tuberculose et la syphilis.

A. *Tuberculose des capsules surrénales.* — C'est là certainement l'infection chronique qui atteint le plus souvent la glande surrénale ; les lésions sont généralement bilatérales et affectent les formes suivantes : tubercule isolé, caséose diffuse, tuberculose squirreuse, abcès froid de la capsule.

1° *Tubercule isolé.* — Il est fréquent d'observer, à l'autopsie de sujets ayant présenté un syndrome très fruste de maladie d'Addison, la présence dans la glande d'un nodule tuberculeux plus ou moins volumineux ; la structure de ce tubercule est banale : on y distingue facilement des cellules géantes et des bacilles très nettement caractérisés. Tout autour du tubercule, les tissus sont intacts et le parenchyme glandulaire ne présente rien d'anormal.

2° *Caséose diffuse.* — La glande est alors très augmentée de volume : elle pèse jusqu'à 20 et 30 grammes. A la coupe, on aperçoit quelques rares tubercules et de la matière caséeuse en abondance. On note en même temps de la périsurrénalite, ce qui explique le syndrome d'Addison observé chez ces malades : les cas de ce genre sont nombreux. Bonnet, Du Castel, Le Play en ont rapporté plusieurs.

3° *Tuberculose squirreuse.* — Ici la capsule est au contraire atrophiée ; elle a un aspect lardacé qui la rend difficile à découvrir, à l'autopsie, au milieu du tissu cellulo-adipeux

qui la contient. A la coupe, la glande présente des îlots de substance fibro-calcaire entourés de vaisseaux souvent dilatés et congestionnés. La périsurrénalite est très marquée : comme autour des reins tuberculeux, le tissu cellulaire subit ici une dégénérescence scléro-lipomateuse.

4° *Abcès froid surrénal.* — C'est une forme rare, mais qui n'est, somme toute, que l'aboutissant du processus caséeux ; la glande atteinte est alors transformée en une poche fluctuante contenant un pus légèrement grumeleux.

On peut remarquer que, dans ces lésions chroniques tuberculeuses, en particulier dans les formes scléreuses et caséeuses, la *périsurrénalite* est la règle : c'est ce qui explique l'existence de la mélanodermie chez les malades qui en sont porteurs ; c'est pour cela aussi que maladie d'Addison et tuberculose surrénale ont été longtemps synonymes, parce que le bacille de Koch est l'agent infectieux qui produit le plus facilement des lésions de périsurrénalite. La périsurrénalite peut être primitive et ne pas s'accompagner, ou seulement très tard, de surrénalite (Alezais et Arnaud).

B. *Syphilis des capsules surrénales.* — Les lésions spécifiques des surrénales se ramènent à deux types : les lésions gommeuses et les lésions scléreuses. Les gommes occupent la partie moyenne ou une extrémité de la glande. Elles sont rarement volumineuses au point de déformer l'organe, comme dans le cas de Gaucher ; elles sont entourées d'une zone de réaction fibreuse qui peut rayonner à distance. Les gommes miliaires sont particulièrement fréquentes chez le nouveau-né et le fœtus. Elles offrent l'aspect de petits amas de cellules rondes à noyau vivement coloré, disséminés en pleine substance corticale et médullaire. Les lésions scléreuses de syphilis surrénale sont encore peu connues : Monti, Nattan-Larrier en ont rapporté des cas chez le nouveau-né ; Hadden, Boinet, Jacquet et Sézary chez l'adulte ; dans ce dernier cas, les capsules étaient très hypertrophiées ; les lésions de sclérose étaient peu marquées ; on voyait des tractus fibreux rayonner vers le centre de la glande et dans le tissu interstitiel une

infiltration lymphocytique intense ; enfin, le tréponème pâle était abondant, surtout dans la zone fasciculée. La syphilis des capsules surrénales a surtout été étudiée par Bœrensprung, Hennig, Huber, Monti, Hadden, Marchand, par Simmonds, Turner, Barlow, Schwytzer en Angleterre et en Amérique par Lancereaux, Potier et Boinet en France.

Entre les surrénalites chroniques et les surrénalites aiguës, il y a place peut-être pour un troisième groupe, les *surrénalites subaiguës ;* Bernard et Heitz en ont publié un cas dont ils purent suivre l'évolution, qui dura 6 mois ; à l'autopsie, ils constatèrent une profonde altération des deux capsules ; l'atrophie était très marquée surtout au niveau de la substance corticale : les cordons cellulaires étaient déformés par les capillaires, très ectasiés ; les cellules n'avaient plus leurs caractères de spongiocytes, elles présentaient de la dégénérescence graisseuse et par place étaient nécrosées ; enfin, le pigment avait complètement disparu. Dans la substance médullaire, on remarquait une infiltration lymphocytique intense et la destruction de nombreuses cellules. Ces lésions, comme on le voit, se rapprochent beaucoup des lésions chroniques des surrénales ; il n'est pas possible, d'ailleurs, en se basant sur quelques cas, d'écrire l'anatomie des surrénalites subaiguës.

CHAPITRE III

LES FORMES CLINIQUES DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALE AU COURS D'UNE MALADIE INFECTIEUSE

Sous quelle forme, au cours d'une infection, voit-on apparaître le syndrome d'insuffisance surrénale ? C'est fréquemment sous forme d'un syndrome aigu apparaissant brusquement au cours de la maladie, qui prend dès lors un caractère d'aggravation ; c'est parfois sous forme brutale, foudroyante, suraiguë, caractérisée par la mort subite. Enfin, au cours d'une infection à long terme, le syndrome d'insuffisance surrénale peut être chronique, constituant même quelquefois la seule traduction de l'infection.

Syndromes aigus

Les syndromes d'insuffisance capsulaire aiguë peuvent apparaître au cours d'une maladie infectieuse, chronique, tuberculose en particulier, ou au cours d'une infection aiguë. Suivant la prédominance de tel ou tel symptôme, on les divse en deux groupes : formes nerveuses, formes abdominales.

a) *Formes nerveuses.* — On en a décrit plusieurs variétés : Scharp et Laignel-Lavastine ont rapporté deux cas d'hémorragie surrénale dont la traduction clinique fut l'apparition brusque d'un état comateux qui enleva les malades en quelques heures ; on ne put d'ailleurs, dans aucun de ces deux cas, préciser l'étiologie, infectieuse peut-être de cette hémorragie.

A côté de cette forme comateuse, on a décrit une forme convulsive ; elle est de durée très variable et s'observe surtout chez les enfants ; Talbot Blaker et Bailey, Andrews, en ont rapporté plusieurs cas ayant évolué vers la mort en quelques jours ; elle était due, dans tous ces cas, à une hémorragie capsulaire ; dans un cas de Talbot, on trouva, par l'hémoculture, le streptocoque pyogène. Laignel-Lavastine a publié aussi une observation d'insuffisance surrénale aiguë à forme myoclonique survenue chez un addisonien qui mourut subitement au milieu de ce syndrome ; à l'autopsie, les surrénales étaient complètement caséifiées ; il n'y avait pas de lésions cérébrales ou méningées. Cette forme se caractérise par un symptôme dominant, les convulsions, qui sont cloniques, incoordonnées, survenant par crises, au cours desquelles la mort peut se produire : ces convulsions s'accompagnent de douleurs abdominales et de vomissements.

Enfin, Sergent a décrit une forme pseudo-méningitique observée chez des sujets tuberculeux : excitation, délire, céphalée, constipation, vomissements, photophobie, attitude en chien-de-fusil, pouvaient faire penser à une méningite. Mais Sergent fit le diagnostic d'insuffisance capsulaire d'après l'asthénie, l'hypotension et l'existence de la ligne blanche : les autopsies lui donnèrent, semble-t-il, raison, puisque le cerveau et le bulbe étaient normaux et qu'il n'existait, au niveau des méninges, qu'une légère congestion sans adhérences ni tubercules ; quant aux capsules surrénales, elles étaient volumineuses et infiltrées de masses caséeuses.

b) *Formes abdominales.* — Ebstein a rapporté des cas d'insuffisance surrénale dont le tableau était celui d'une péritonite : douleurs abdominales, vomissements, hoquet, sensibilité superficielle du ventre, mort dans le collapsus au bout d'un temps variant de 4 à 17 jours après le début des accidents : c'est la forme pseudo-péritonitique d'Ebstein.

Il est des cas où les accidents observés se groupent de façon à faire songer à une dothienentérie ; la diarrhée, les douleurs abdominales, l'asthénie, qui rappelle l'état de torpeur des typhoïsants, peuvent, en effet, prêter à confusion.

La forme d'insuffisance surrénale aiguë la plus typique est celle qui est connue sous le nom de *syndrome de Sergent-Bernard*. C'est une forme cardio-gastro-intestinale rappelant le tableau d'un véritable empoisonnement : au cours d'une pyrexie, fièvre typhoïde par exemple, on verra d'une façon soudaine apparaître des vomissements bilieux, abondants, incoercibles, des douleurs abdominales parfois atroces, une tachycardie intense avec pouls petit et irrégulier ; ces symptômes, qui ne font pas partie du tableau de la dothienentérie, surprendront ; on constatera, de plus, de l'hypotension, de l'asthénie, de la diarrhée, une tendance aux syncopes et du refroidissement des extrémités ; ce dernier symptôme s'accuse même quelquefois par une chute brusque de la température (cas de Lian) ; la mort survient au bout de quelques heures ou de quelques jours, soit subitement, soit après une période de collapsus. Comme on le voit, c'est bien là un véritable empoisonnement, « ça sent l'intoxication », dit Chauffard. C'est le tableau du syndrome cardio-gastrique de la diphtérie de Sevestre et Martin. Ce tableau dramatique par la brusquerie de son apparition, par la rapidité de son évolution, est la traduction clinique d'une décharge, par le tube digestif, de poisons que les capsules surrénales, lésées et altérées dans leur fonctionnement, sont incapables de détruire.

Dans ces syndromes aigus, la mélanodermie est tout à fait exceptionnelle, et on le comprend aisément, puisque les lésions de périsurrénalite n'ont pas le temps de se constituer ; toutefois elle peut exister : Hutinel dans un cas de scarlatine, Bossuet dans des cas de grippe, de congestion pulmonaire, l'ont observée au milieu du syndrome de l'insuffisance capsulaire ; Nobécourt et Rivet l'ont vue à l'état de symptôme isolé et transitoire au cours de gastro-entérites infantiles graves.

Au syndrome d'insuffisance surrénale aiguë, se rattache la question des *érythèmes infectieux*. On sait qu'on désigne ainsi des troubles vaso-moteurs cutanés apparaissant au cours des maladies infectieuses aiguës, dothienentérie en particulier, et accompagnés en général d'un tableau clinique grave.

Cet accident fait partie du syndrome malin des maladies

infectieuses ; il a fait l'objet, ces derniers temps, de nombreux travaux, notamment d'Hutinel, de Ribadeau-Dumas et Harvier ; enfin, tout récemment, notre Maître M. le Professeur Rauzier lui consacrait une leçon encore inédite. Il se caractérise par une éruption dont les caractères sont variables mais dont le siège est toujours le même ; c'est sur les genoux ou sur le dos des pieds, sur les coudes, sur les poignets et la face dorsale des mains, sur les fesses, qu'il faut chercher l'éruption ; c'est là qu'elle apparaît d'abord et qu'elle prédomine toujours, mais elle peut s'étendre aux régions voisines, les membres et le tronc ; la face est généralement respectée : cette éruption, qui n'est pas prurigineuse, se présente sous des aspects multiples. Le plus souvent, dans la moitié des cas environ, elle rappelle l'érythème de la rougeole, macules rouges, à contours nets, séparées par des espaces plus pâles et confluentes ; parfois aussi, dans le quart des cas environ, elle rappelle l'éruption de la scarlatine ; toutefois l'érythème scarlatiniforme est moins foncé que l'éruption de scarlatine, son piqueté est beaucoup moins net ; fréquemment, les deux types d'érythèmes, morbiliforme et scarlatiforme, s'associent, les premiers siégeant sur les genoux, les coudes, les fesses, les seconds sur le tronc ; ce sont les érythèmes polymorphes. Beaucoup plus rarement, on a affaire à des éruptions bulleuses, pustuleuses, noueuses ou purpuriques.

Ces érythèmes, quel que soit leur aspect, durent généralement de 2 à 7 jours et sont suivis d'une desquamation furfuracée ou lamelleuse. Leur gravité est extrême : « Les rougeurs aux mains et aux pieds sont un signe pernicieux », disait Hippocrate. Mais ce qui fait leur gravité, ce sont les symptômes menaçants qui les accompagnent : vomissements incoercibles, diarrhée, abaissement de la température, adynamie, état général mauvais, coma ou délire ; on ne peut qu'être frappé de l'analogie de ce tableau avec le syndrome d'insuffisance surrénale.

Ceci nous amène à l'étude du point le plus intéressant de l'histoire des érythèmes malins, leur pathogénie ; les théories qui veulent les expliquer sont multiples ; ces érythèmes sont-

ils dus à l'association de fièvres éruptives avec d'autres infections ? c'est peu probable. Faut-il leur attribuer une origine médicamenteuse ? Dans certains cas, des substances introduites dans l'estomac, dans le rectum ou sous la peau peuvent être incriminées; mais que de fois on les voit chez des malades qui n'ont pas pris de médicaments érythrogènes. En réalité, ces érythèmes sont bien de nature toxiinfectieuse ; mais ils sont essentiellement liés à des altérations organiques. Quand Roger a émis l'hypothèse que des lésions rapides et massives du foie et des reins pouvaient expliquer ces accidents, l'étude de leur pathogénie s'est orientée dans une nouvelle voie, qui est certainement la bonne. Mais l'insuffisance hépato-rénale ne doit pas être mise seule en cause : Poisot, dans sa thèse, cite trois observations dans lesquelles il a trouvé des altérations des capsules surrénales ; Hutinel, Ribadeau-Dumas et Harvier, qui ont particulièrement étudié la question, sont d'avis que les érythèmes infectieux dépendent d'altérations parenchymateuses multiples : les lésions sont constantes au niveau du foie, des reins, du pancréas : elles sont surtout importantes au niveau des surrénales, qui présentent de la dégénérescence albuminoïde et granulo-graisseuse avec œdème ou dégénérescence avec hémorragie aboutissant toutes deux à la nécrose ; par contre, certaines glandes paraissent être en état d'hyperactivité, ainsi la thyroïde, où on a constaté une réaction colloïde très marquée.

De ces données anatomiques, il résulte donc que les érythèmes infectieux doivent être considérés comme la conséquence d'altérations polyglandulaires aiguës à prédominance capsulaire. La médication opothérapique surrénale, comme nous le verrons plus loin, vient aussi confirmer ces conclusions.

Syndromes suraigus

La manifestation primordiale et unique des lésions surrénales est ici la *mort subite*. Nous avons déjà fait remarquer que c'était là l'aboutissant fréquent des syndromes d'insuffisance capsulaire.

Sergent, Lebougle citent des cas d'hypoépinéphrie au cours de la pneumonie ou de la fièvre typhoïde, terminés par l'exitus subit. Dans la maladie d'Addison, le fait est commun et bien connu : le malade, sans que rien puisse faire supposer sa fin prochaine, perd tout à coup connaissance, est pris de convulsions avec accélération du pouls et succombe ainsi d'une façon subite. Comme le dit Chauffard, le malade est intoxiqué par la toxine addisonienne, qui agit ici comme un poison curarisant déterminant une tachycardie paralytique. Des cas de ce genre sont rapportés par Ihler, qui en cite 12 observations, par Dezirot, Dieulafoy, Chauffard, Letulle, Variot, Achard, Beltrami, Couzin, Guichard, Lecky, Mendy et Lannes Dehor, Rüss, Stürsberg, Sacquepée.

Mais la mort subite peut constituer à elle seule tout le tableau de l'insuffisance surrénale : c'est l'hypoépinéphrie suraiguë ; elle est d'ailleurs la manifestation d'une lésion d'insuffisance capsulaire jusque-là latente. « qui ne révèle son existence que par un assaut mortel ». Il existe plusieurs cas où l'on a pu constater la coïncidence de lésions surrénales et de la mort subite : Schilling l'a observée dans un cas de pneumonie ; Sergent et Bernard, Thompson, Ménétrier et Oppenheim dans des cas d'angines simples ou à pneumocoques ; on l'a encore observée dans la broncho-pneumonie, le choléra, la tréponhémie (d'après Lebougle).

Ces faits encore peu nombreux et peu connus éclairent singulièrement la question très controversée de la mort subite dans la fièvre typhoïde. On sait que « cet accident traître et » brutal frappe habituellement sans avertissements et sans » prodromes, le plus souvent dans des cas de fièvre bénigne » ou de moyenne intensité, alors que tout danger paraît con- » juré » (Dieulafoy). Dieulafoy, qui s'est spécialement occupé de cette étude dans sa thèse de Paris 1867, et dans des publications ultérieures, explique ce fait troublant par l'hypothèse d'une inhibition réflexe à point de départ intestinal produite sur les noyaux du pneumogastrique par l'intermédiaire des filets centripètes du grand sympathique. Hayem propose une théorie toute différente ; il attribue la mort subite, dans la

fièvre typhoïde, aux altérations du muscle cardiaque : cette pathogénie est admissible quelquefois : mais bien souvent les altérations du muscle cardiaque même histologiques font totalement défaut (Laveran, Bussard, Malassez, Déjerine), Reutlinger (1900) a fait des recherches nécropsiques sur la mort subite dans la dothiénentérie : sur 38 autopsies, il a trouvé 11 fois des lésions cardiaques, 13 fois des lésions notables du foie, 6 fois des lésions des reins, 5 fois des lésions du foie et des reins ; malheureusement, son attention n'a pas été attirée du côté des capsules surrénales et il explique la mort subite quelquefois par une syncope cardiaque, plus souvent par un vice de fonctionnement des émonctoires. Les recherches sur les lésions surrénales dans ces cas-là sont encore bien incomplètes ; nous ne connaissons que celles de Westenhœffer et de Lebougle : dans un cas cité par ce dernier, on constata des tubercules crétacés à la surface externe de la capsule gauche ; des foyers hémorragique dans la capsule droite. Quoi qu'il en soit du rôle des surrénales dans la mort subite de la fièvre typhoïde, constatons un fait tout en sa faveur, puisqu'on l'observe aussi dans la mort subite de la maladie d'Addison : c'est l'existence presque toujours notée de crises convulsives au moment de la mort.

Demandons-nous maintenant par quel mécanisme une lésion d'insuffisance surrénale peut produire un exitus subit : Sergent et Bernard l'expliquent par la suppression brutale des fonctions surrénales, due à la destruction du parenchyme glandulaire par une lésion hémorragique le plus souvent. Cette opinion n'est pas admise par tous les auteurs ; Arnaud, notamment, pense que la lésion capsulaire n'est pas la cause directe de la mort subite ; elle agit indirectement en retentissant sur les nerfs et les ganglions du plexus solaire. Telle est la question de la mort subite liée à des lésions surrénales. Les relations de cause à effet qui unissent ces deux ordres de phénomènes sont loin d'être connues d'une façon parfaite, mais elles vont en s'éclaircissant chaque jour. On en comprend toute l'importance au point de vue médico-légal en particulier.

Syndromes chroniques

A côté des syndromes surrénaux suraigus ou aigus, il faut étudier les syndromes chroniques. Mais entre ces deux variétés extrêmes, il y a place pour des syndromes dont la durée très variable oscille entre quelques semaines et plusieurs mois : c'est l'insuffisance surrénale subaiguë, dont il existe plusieurs observations, notamment de Sergent, de Bernard et Heitz, de Bressy. Quant aux formes chroniques proprement dites, on les connaît depuis longtemps, puisqu'elles se confondent en partie avec la maladie d'Addison. Dans ces états, la mélanodermie est la règle, toutefois elle peut manquer ; il faut donc distinguer l'hypoépinéphrie chronique à type addisonien et l'hypoépinéphrie chronique pure sans mélanodermie :

a) *Syndrome addisonien.* — Habituellement, la maladie d'Addison évolue de la façon suivante : l'asthénie, comme nous l'avons déjà dit plus haut, est le premier symptôme en date ; son apparition est tellement lente et progressive qu'elle passe, au début, inaperçue de la part du malade et de son entourage. Mais peu à peu elle va augmenter à tel point que le malade restera terrassé et immobilisé dans son lit ; en même temps, on note de l'anorexie, de l'anémie, des vomissements, de la constipation. Puis surviennent des crises de douleurs lombaires et thoraciques qui annoncent l'apparition prochaine de la mélanodermie ; il est intéressant, au point de vue pathogénique, de constater que ces deux phénomènes morbides marchent de pair et que l'exagération de l'un se traduira par une plus grande intensité de l'autre (Houssaye). A côté de ces symptômes cardinaux, asthénie, douleurs, mélanodermie, troubles digestifs, signalons encore les modifications du pouls, l'hypotension, la tendance à l'hypothermie, le ralentissement des échanges. L'évolution classique de la maladie d'Addison est lente ; sa durée oscille entre un an et trois ans. Chez ces sujets, l'apparition d'une infection ou d'une

intoxication intercurrente même légère est généralement le signal d'une terminaison rapide. Le malade meurt dans le collapsus et le coma ou bien sans que rien puisse le faire prévoir, il est pris de convulsions et meurt subitement. Cette forme typique du syndrome d'Addison est la plus fréquente, mais on peut en observer plusieurs variétés suivant la prédominance d'un symptôme. Chez tel sujet, les douleurs sont très intenses et constituent, avec la mélanodermie associée, le syndrome péricapsulaire pur. Parfois, la pigmentation existe seule ; parfois elle est très atténuée et associée alors à une insuffisance surrénale à peine ébauchée : c'est ce que Boinet a décrit sous le nom d'*addisonisme* : « On l'observerait surtout chez des tuberculeux avancés et relèverait soit d'une localisation secondaire de la tuberculose sur les capsules, soit d'une sclérose toxiinfectieuse, soit de lésions nerveuses péricapsulaires consécutives à une tuberculose péritonéo-intestinale ». Enfin, il existe une forme de maladie d'Addison sans mélanodermie : c'est la forme fruste décrite par Dieulafoy. C'est le syndrome non-addisonien d'insuffisance surrénale chronique.

b) *Syndromes non-addisoniens*. — La pigmentation mise à part, le tableau de la maladie est ici le même que dans la maladie d'Addison proprement dite : les douleurs abdominales et lombaires sont aussi parfois absentes, on a alors affaire à un syndrome pur d'insuffisance capsulaire chronique. Ces syndromes purs, sans mélanodermie, sans douleurs abdominales, peuvent se rencontrer, en clinique, avec une symptomatologie très atténuée. C'est le cas chez les tuberculeux : Parisot et Lucien expliquent, par une origine surrénale, l'hypotension à peu près constante chez ces malades ; c'est encore cette même pathogénie que Sézary invoque pour expliquer chez eux l'amyotrophie diffuse sans lésions nerveuses : l'on sait, en effet, que les produits de la sécrétion surrénale ont une action incontestable sur la nutrition musculaire.

Chez les syhilitiques aussi, les syndromes surrénaux atténués sont fréquents : c'est ainsi qu'il est logique de consi-

dérer (Hirtz, à propos du cas de Jacquet et Sézary) comme une manifestation de surrénalite ou de périsurrénalite la tendance à la pigmentation bien connue chez eux et l'asthénie si souvent observée. De plus, on pourrait mettre sur le compte d'un processus d'hyperépinéphrie les aortites avec ou sans artério-sclérose, si fréquentes chez ces malades.

Ces manifestations chroniques de l'hypoépinéphrie peuvent être la localisation primitive de la maladie infectieuse qui leur a donné naissance : elles en sont alors la seule traduction ; c'est le cas de la maladie d'Addison-type, de nature tuberculeuse, qui est généralement une tuberculose primitive. Mais souvent aussi l'insuffisance capsulaire chronique se produit chez un sujet déjà malade : ce fait est d'observation assez fréquente chez les bacillaires ; chez un sujet présentant une atteinte tuberculeuse des poumons ou du péritoine, on voit apparaître, soit d'une façon fugace, soit s'installant définitivement, l'addisonisme de Boinet ou petite insuffisance surrénale.

CHAPITRE IV

PATHOGÉNIE

Des données qui précèdent, il est naturel de conclure à l'origine surrénale de ces accidents.

Cette pathogénie est certaine. Elle s'appuie sur les résultats des recherches expérimentales et sur les preuves anatomiques. On ne peut qu'être frappé du parallèle qui existe entre l'insuffisance surrénale réalisée par Brown-Séquard chez l'animal, par ablation de l'organe, et le tableau clinique qu'on observe dans les surrénalites des maladies infectieuses. De plus, les données du laboratoire montrent le rôle antitoxique des capsules surrénales ; au cours d'une infection aiguë ou chronique, c'est dans les altérations anatomiques de l'organe qu'il faut voir la traduction de ce rôle de défense vis-à-vis de l'organisme (Oppenheim). D'ailleurs, les résultats encourageants de l'opothérapie, comme nous le verrons plus loin, viennent fournir un argument de plus en faveur de cette pathogénie.

Mais l'étude pathogénique de l'insuffisance surrénale prête à certaines considérations qu'il nous faut maintenant envisager.

On sait que la plupart des auteurs tendent à distinguer anatomiquement et fonctionnellement les deux couches corticale et médullaire des capsules. Si donc la théorie du dualisme surrénal est exacte, on doit pouvoir déceler, dans les différents symptômes qui traduisent l'insuffisance totale de la glande, ceux qui sont plus attribuables à la destruction de l'une ou l'autre de ces couches, en un mot esquisser une

localisation des lésions surrénales. Malheureusement, des hypertrophies compensatrices peuvent se développer dans les glandes malades elles-mêmes et des suppléances peuvent s'établir entre les surrénales et d'autres glandes synergiques. On peut affirmer seulement que les phénomènes cardiaques, hypotension, tachycardie, ont pour cause une insuffisance de la sécrétion d'adrénaline, par conséquent une insuffisance médullaire, et que, par contre, les symptômes d'asthénie générale relèvent de l'insuffisance de la sécrétion corticale antitoxique chargée de neutraliser les toxines de l'organisme.

De plus, on connaît les rapports intimes anatomiques et physiologiques qui existent entre les surrénales et le plexus solaire. Il serait intéressant de pouvoir dire la part qui revient à chacun dans la symptomatologie de l'insuffisance surrénale. Nous venons de voir que les phénomènes cardiaques et les symptômes d'asthénie générale relèvent d'un processus capsulaire. Nous avons vu, d'autre part, que les troubles pigmentaires qui se traduisent par la mélanodermie proviennent d'une irritation des plexus nerveux sympathiques : la même pathogénie s'applique aux douleurs lombaires et abdominales qui sont si fréquentes dans les syndromes chroniques : il est logique, en effet, d'attribuer à des phénomènes douloureux une origine nerveuse ; nous savons, de plus, que douleurs lombo-abdominales et mélanodermie sont deux symptômes qui vont parallèlement dans leur apparition, leur intensité, leur persistance ou leur disparition.

Si nous mettons à part ces symptômes, pour lesquels l'interprétation pathogénique soit surrénale, soit sympathique, ne prête plus à discussion, nous verrons que, pour les autres éléments du syndrome, les opinions varient. C'est le cas pour les symptômes digestifs. Jaccoud, Soupeau, Arnaud, leur donnent une origine solaire ; Sergent, au contraire, les rapporte à une cause surrénale ; nous avons noté cette même divergence d'opinions à propos de la pathogénie de la mort subite. Il nous semble que Sergent fait trop de part à l'origine surrénale de ces accidents. Il paraît plus logique de leur reconnaître comme origine une irritation nerveuse ; étant donné, d'ailleurs, l'intimité fonctionnelle qui existe entre le

plexus solaire et la glande surrénale, il est possible que la lésion glandulaire soit le point de départ réflexe de cette irritation.

En ce qui concerne la pathogénie des symptômes de modification de la nutrition générale, il faut faire intervenir un autre facteur : c'est l'insuffisance ou l'hyperfonctionnement pluriglandulaire. On sait que les glandes à sécrétion interne ont une action certaine sur la nutrition générale de l'individu : on sait aussi qu'elles ont entre elles des relations synergiques ou antagonistes et que l'insuffisance de l'une correspond à une insuffisance ou à un hyperfonctionnement d'une autre : en clinique, on connaît des faits de ce genre : association d'Addison et de Basedow (Moutard-Martin et Malloisel, Oppenheim, Förster et Mœbius) ; association d'Addison et d'acromégalie ; d'Addison et de maladie osseuse de Paget (Hudelo et Heitz).

Dans l'insuffisance surrénale, il est possible que le foie, le rein, la thyroïde, la rate soient capables de suppléer l'action antitoxique des cellules de la corticale (Lœper), mais nous ne pouvons préciser la part qui revient à chacune de ces glandes à sécrétion interne dans ce rôle de compensation.

Nous ne signalons ce fait pathogénique que pour en montrer la complexité et l'intérêt.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC

Comment, au lit du malade, établira-t-on l'idée d'une insuffisance surrénale ? Quels sont les symptômes qui permettront au médecin de formuler ce diagnostic ? Quelles sont les maladies qu'il devra différencier de l'hypoépinéphrie ?

Nous avons déjà insisté sur l'importance de l'*asthénie*. C'est, en effet, ce symptôme qui est le signe le plus constant et le plus précieux. Il doit donc faire penser à la possibilité d'une insuffisance surrénale ; mais il n'est pas spécial à ce syndrome. On le rencontre encore dans d'autres affections, notamment dans la neurasthénie et dans le diabète : il n'est pas toujours facile de distinguer l'asthénie capsulaire de la neurasthénie : les observations de Bressy, de Bernard et Heitz le prouvent bien ; d'ailleurs, les neurasthénies ne sont-elles pas toujours symptomatiques d'une intoxication (Bernheim) et ne peuvent-elles pas relever d'un trouble surrénal ? Quant à l'asthénie du diabète, elle s'accompagne des signes particuliers de cette affection : glycosurie, polyurie, etc... Il faudra encore différencier l'asthénie des états paralytiques : la paralysie des muscles de la locomotion par origine surrénale n'existe pas, mais l'immobilité du malade peut prêter à confusion : nous avons vu plus haut comment, à l'aide du dynamomètre, on pouvait distinguer les deux états. Somme toute, ce qui fait surtout la valeur de ce symptôme, c'est moins ses caractères particuliers que le fait de s'accompagner toujours d'*hypotension* artérielle et de *troubles gastro-intestinaux*. Ces deux derniers symptômes, qui sont cependant

d'une réelle banalité, acquièrent, par leur association avec l'asthénie, une grande valeur diagnostique.

Il est des cas où un symptôme gastrique, *le vomissement*, peut devenir très important au point de vue du diagnostic. C'est lorsque, au cours ou pendant la convalescence d'une infection aiguë, on le voit tout d'un coup apparaître d'une façon brutale, se répéter, devenir incoercible sans pouvoir céder aux médications habituelles. Le malade, en même temps, se plaint de douleurs abdominales, présente de la constipation ou plus souvent de la diarrhée, des troubles cardiaques, une tachycardie intense traduisant l'asthénie du myocarde : la terminaison fatale se produit dans les vingt-quatre heures. C'est bien là le tableau de l'insuffisance capsulaire aiguë ; d'ailleurs, les lésions surrénales sont constantes dans ces cas-là. Ce tableau clinique, débutant par l'apparition brusque de vomissements, est particulièrement fréquent dans *la convalescence de la diphtérie :* il est connu depuis longtemps (Bretonneau) et correspond au *syndrome cardio-gastrique* de Sevestre et Martin ; les auteurs qui l'ont étudié, Marfan, Guthrie, Grancher, Boulloche, Vincent, Boutin dans sa thèse de 1903, sans en connaître l'origine surrénale, ont tous insisté sur l'importance diagnostique et par suite pronostique du vomissement.

Voyons maintenant quels sont les diagnostics différentiels à faire au cours d'un syndrome d'insuffisance surrénale.

L'hypoépinéphrie aiguë peut simuler une méningite, une péritonite, la fièvre typhoïde : le diagnostic est, dans certains cas, très difficile ; la notion de l'asthénie est le signe le plus important. Le caractère toxique du syndrome Sergent-Bernard pourra faire penser à un empoisonnement volontaire, criminel ou accidentel. On conçoit toute l'importance de ce fait non seulement au point de vue clinique, mais aussi au point de vue médico-légal : le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë s'établira chaque fois que ces accidents ne s'expliqueront pas par une autre cause constatable.

Il faudra distinguer encore ce syndrome toxique dans ses formes plus atténuées des gastro-entérites simples, de la

dysenterie, de l'entérite tuberculeuse ou de l'entéro-colite muco-membraneuse : on fera le diagnostic d'après l'intensité des douleurs abdominales, bien moins violentes dans ces divers états que dans l'insuffisance capsulaire. La forme convulsive de l'hypoépinéphrie présente, dans l'intervalle des crises, des phénomènes infectieux asthéniques et toxiques et se distingue ainsi de l'épilepsie (Vires).

Les syndromes d'insuffisance chronique sont beaucoup plus faciles à diagnostiquer : la constatation de la pigmentation addisonienne, bien que ce ne soit pas là un signe de lésion capsulaire à proprement parler, aide beaucoup le diagnostic : on se rappellera que la mélanodermie addisonienne a des caractères spéciaux : elle s'étend non seulement au tégument externe, mais aussi aux muqueuses ; elle a une prédilection très marquée pour les régions normalement pigmentées : les frottements répétés, les irritations diverses la provoquent. Ces divers caractères, son association à d'autres symptômes, l'asthénie en particulier, la différencieront des autres mélanodermies : mélanodermie des vagabonds ou phtyriasique, mélanodermie arsenicale des tuberculeux avancés (Enriquez et Lereboullet) ; dans ce dernier cas, bien que la maladie d'Addison soit surtout le fait de lésions tuberculeuses des surrénales, il faudra éliminer chez ces malades l'idée d'un syndrome addisonien, car la tuberculose des surrénales est presque toujours primitive et s'observe très rarement chez les tuberculeux avancés.

En l'absence de pigmentation, par conséquent dans les syndromes lents d'insuffisance surrénale pure, le diagnostic est beaucoup plus délicat : l'asthénie, jointe aux autres signes, tels que l'hypotension, l'anorexie, les vomissements..., mettra sur la voie de l'insuffisance capsulaire. Cependant bon nombre d'états morbides peuvent s'accompagner de symptômes analogues : l'anémie pernicieuse progressive, la leucémie, s'en distingueront par l'examen du sang ; la tuberculose pulmonaire, le cancer latent sont plus difficiles à différencier : on pourra, dans les cas douteux, essayer de faire apparaître la mélanodermie latente par l'application de simples sina-

pismes, suivant la méthode de Jacquet et Trémollières : c'est un excellent moyen, bien facile à réaliser.

Au surplus, l'essai opothérapique, dans les cas chroniques comme dans les cas aigus, pourra venir confirmer ou au contraire défaire le diagnostic. Il constituera une véritable *pierre de touche* (Moricheau-Beauchant). Mais il faudra se rappeler, dans l'appréciation des phénomènes qui succéderont à l'emploi de l'extrait surrénal, que celui-ci a sur l'organisme sain une action générale stimulante, sur le cœur et les vaisseaux en particulier. Seulement, tandis que chez le sujet dont les capsules sont intactes, cette action est passagère, au contraire elle est permanente et va en s'accentuant progressivement chez les sujets dont les capsules surrénales sont malades (Bossuet).

PRONOSTIC

Quelle est l'évolution des syndromes surrénaux ? Quel pronostic portera le médecin en présence d'un cas d'insuffisance capsulaire ?

Dans les syndromes aigus, le syndrome toxique de Sergent-Bernard en particulier, le pronostic est toujours grave. Le plus souvent, c'est par une évolution progressive variant de quelques heures à plusieurs jours que les symptômes surrénaux déterminent la mort des malades.

Quant aux syndromes chroniques, d'Addison notamment, quelle que soit leur durée, ils ont une évolution à peu près toujours fatale.

Mais si ces formules, peu encourageantes, sont vraies en général, il y a lieu toutefois, dans l'étude du pronostic des syndromes surrénaux, de faire intervenir certaines considérations.

Et d'abord, l'emploi thérapeutique des extraits capsulaires ou de l'adrénaline vient souvent modifier très heureusement l'évolution de la maladie. Nous reviendrons plus loin sur cette question. De plus, l'anatomie pathologique et les faits cliniques apprennent qu'à côté de ces syndromes d'insuffisance

surrénale grave, il existe des cas d'*insuffisance surrénale bénigne* qui guérissent très bien. Ces cas sont beaucoup plus fréquents depuis l'emploi du traitement opothérapique. Bossuet a particulièrement étudié cette question dans sa thèse : il insiste surtout sur le fait suivant : c'est que, chaque fois, les divers phénomènes toxiques, typhiques et même pigmentaires se sont modifiés à la suite du traitement parallèlement à l'ensemble constitué par les troubles nerveux et vasculaires. C'est à des cas de ce genre que correspond la guérison anatomique de l'organe, soit que l'hémorragie surrénale qui a pu leur donner naissance n'ait pas été suffisante pour entraîner la mort et se soit résorbée, soit que la surrénalite ait évolué vers la guérison. On sait, en effet, que les lésions de surrénalite sont parfois limitées et peuvent donner lieu à un *processus cicatriciel*. Oppenheim, Lucebelli, Mulon ont montré qu'effectivement il pouvait se produire une régénération cellulaire : mais ce processus régénérateur est très variable ; il peut dépasser la mesure, amener une prolifération glandulaire intense qui se traduira par de l'hyperépinéphrie. « On comprend dès lors comment les troubles » de l'insuffisance surrénale peuvent, d'une façon plus ou » moins rapide, s'atténuer, disparaître ou même faire place » à l'hyperfonctionnement. »

Mais le retour *ad integrum* de l'élément glandulaire peut parfois ne pas être complet. Il persiste souvent, comme on l'observe pour le foie et les reins, des lésions chroniques qui peuvent rester latentes, mettant la glande surrénale en état d'insuffisance relative, d'où, en cas de nouvelle infection, des accidents qui peuvent être mortels.

CHAPITRE VI

THÉRAPEUTIQUE

La notion des altérations surrénales susceptibles de se traduire, en clinique, par les réactions redoutables de l'insuffisance de l'organe, doit nous conduire à des déductions pratiques.

La thérapeutique logique de l'hypoépinéphrie doit être l'*opothérapie surrénale*. Mais avant de l'étudier en détail, voyons quelles sont les *indications* que le médecin devra remplir en présence d'un cas d'insuffisance capsulaire. Elles sont multiples et se tirent des divers éléments étiologiques, anatomiques, symptomatiques et pathogéniques.

Les *indications d'ordre étiologique* seront particulièrement importantes à remplir chaque fois qu'il sera possible d'établir une thérapeutique spécifique. C'est ainsi qu'on aura recours au traitement antisyphilitique chez les syphilitiques présentant un syndrome d'insuffisance surrénale ; il existe des cas de guérisons de maladie d'Addison par le traitement mercuriel ; mais, en pareils cas, on n'oubliera pas que le mercure, et même l'iodure, doivent être maniés avec les plus grandes précautions, car ils constituent pour les capsules un violent poison. C'est ainsi encore qu'on emploiera le sérum antidiphtérique dans les formes malignes de la diphtérie, formes à insuffisance surrénale ; Méry, Weill-Hallé, Parturier, Casses dans sa thèse, ont insisté sur l'obligation de faire, dans ces cas, une sérothérapie intensive.

Les *indications d'ordre anatomique* ne nous arrêteront pas longtemps : il n'est pas possible d'empêcher la congestion ou

la sclérose des surrénales : mais, dans certains cas, si le médecin soupçonne une hémorragie, il y aura lieu de faire appel à la médication hémostatique et à ses multiples agents.

Les *indications d'ordre symptomatique* pourraient être très nombreuses si le médecin voulait s'adresser à toutes ; mais il importe de les hiérarchiser. D'ailleurs, chez les surrénaux encore plus que chez d'autres malades, l'abus des médicaments peut devenir très dangereux. Aussi, dans chaque cas particulier, il faudra voir quels sont les symptômes prédominants pour lesquels une médication s'impose. Parmi ceux-là, l'asthénie fournira indication. On la combattra par l'huile camphrée ou tout autre tonique général.

On aura aussi à combattre le collapsus cardiaque et l'hypotension : ce sera par la médication hypertensive, dont le meilleur agent est certainement l'*adrénaline*. D'ailleurs, en donnant de l'adrénaline à ces malades, on aura l'avantage de remplir une double indication : symptomatique et pathogénique. *Indication symptomatique :* l'adrénaline relève la tension artérielle, ralentit et renforce les contractions cardiaques ; elle doit être considérée comme le médicament spécifique de la défaillance brusque de la tonicité cardio-vasculaire, par conséquent du collapsus cardiaque, dans une infection aiguë. *Indication pathogénique :* ces troubles circulatoires provenant d'un fléchissement de la fonction angiotonique des surrénales, il est naturel, puisqu'on le peut, de verser dans l'organisme malade le produit même de cette sécrétion.

D'ailleurs, la thérapeutique, qui s'adresse au mode d'action de la cause, à la *pathogénie*, est certainement la plus rationnelle et la meilleure. Dans l'insuffisance capsulaire, c'est par l'*opothérapie surrénale*, adrénaline ou extrait glandulaire total, qu'on la réalisera. On aura recours à l'opothérapie surrénale comme moyen préventif et comme médication curative.

1° *Traitement préventif de l'insuffisance surrénale*

Le principe général de l'opothérapie est non seulement de rechercher un effet substitutif, mais surtout de produire une action excitatrice sur la fonction de la glande : c'est dire, par conséquent, qu'on doit formuler ce traitement quand l'organe est encore susceptible de réagir. C'est ainsi qu'au cours des maladies infectieuses graves, l'emploi purement préventif de l'opothérapie capsulaire pourra venir modifier heureusement l'allure de la maladie en stimulant les fonctions de défense des surrénales. Dans les infections aiguës notamment, surtout dans celles où les lésions surrénales sont constantes et où l'on est en droit de soupçonner une surrénalite latente, on aura recours à l'emploi systématique de l'adrénaline ou de l'extrait total. Cette idée est mise en pratique depuis quelques années déjà et avec grand succès dans les cas graves de scarlatine (Méry, Kirscheim), de diphtérie (Méry, Weill-Hallé, Parturier, Netter en France, Vassale en Italie, Rolleston à Londres, Bates en Amérique, Pospichill) ou de toute autre maladie infectieuse (Kirscheim).

Le traitement préventif de l'insuffisance surrénale s'adresse aussi aux sujets qui sont atteints d'un syndrome lent. Chez eux, la fonction surrénale est notablement amoindrie ; elle suffit encore pour une faible tâche ; mais, comme le dit Sergent, « elle sera défaillante s'il survient un surcroît de travail musculaire, s'il surgit une infection ou une intoxication intercurrente. Aussi, on devra interdire à ces malades les fatigues même légères ; on les mettra à l'abri des infections et des intoxications ; on ne leur donnera jamais de médicaments à toxicité élevée, l'arsenic en particulier ; on s'abstiendra des interventions chirurgicales tant à cause de l'influence du traumatisme opératoire que de celle des anesthésiques ». Chez ces malades, on s'adressera à l'opothérapie comme moyen préventif pour éviter l'éclosion des accidents d'insuffisance aiguë en même temps qu'à titre curatif.

2° *Traitement de l'insuffisance surrénale par l'opothérapie surrénale*

Dans la maladie d'Addison, le traitement opothérapique a été essayé avec des résultats très variables : ils sont tantôt nuls ou incomplets (amélioration d'un seul symptôme, asthénie, hypotension ou symptômes digestifs, Dieulafoy, Vidal, Chauffard), tantôt ils sont nocifs (Rendu) ; mais parfois aussi on a noté des cas de guérison complète (Béclère, Hirtz, Andérodias). Ces observations, comme le fait remarquer Sergent, datent déjà de plusieurs années ; il semble que des observations plus récentes soient plus probantes, sans doute parce que les extraits surrénaux sont aujourd'hui mieux connus, mieux dosés, mieux préparés ; il faut remarquer aussi que l'opothérapie surrénale, dans la maladie d'Addison, n'est susceptible de combattre que les accidents imputables à l'insuffisance glandulaire (asthénie, hypotension) et qu'elle ne peut rien contre les autres éléments du syndrome (Sergent, Teissier, Boinet).

Somme toute, il semble que, dans la maladie d'Addison, l'opothérapie surrénale n'ait pas donné les résultats qu'on avait cru pouvoir espérer. Ce fait ne doit pas nous surprendre : un organe atteint par une infection chronique est porteur d'altérations profondes tendant à devenir indélébiles (lésions de sclérose ou de caséification), on comprend donc qu'il soit difficile de stimuler les fonctions d'un pareil organe.

A priori, il est logique de penser que, dans les syndromes d'insuffisance aiguë, l'opothérapie surrénale puisse donner un résultat. Dans ces cas, en effet, la glande peut encore réagir et répondre à l'action excitante du traitement spécifique ; le rôle de l'opothérapie est ici de venir aider l'organisme malade à lutter le temps nécessaire pour réaliser sa maladie (pneumonie, diphtérie, scarlatine).

Les observations favorables à cette médication se multiplient de plus en plus ; Netter n'hésite pas à qualifier de

merveilleux les résultats obtenus dans les syndromes aigus, grâce à l'opothérapie surrénale.

Rappelons que l'asthénie, l'hypotension, les vomissements, sont les symptômes qui doivent mettre le médecin sur la voie du diagnostic et par conséquent poser l'indication du traitement opothérapique

On réalisera ce traitement par l'adrénaline ou l'extrait total ; les indications respectives de l'un et de l'autre sont encore discutées : « il semble, d'après Sergent, que l'extrait total doive être réserve aux syndromes dans lesquels l'asthénie ou l'abattement profond sont les symptômes dominants, et que l'adrénaline peut suffire lorsque les signes d'hypotension sont le plus accentués, ainsi qu'il arrive souvent au cours des infections aiguës. »

L'adrénaline n'agit que sur la tension artérielle ; l'extrait total devrait, semble-t-il, agir sur tous les symptômes de l'insuffisance surrénale ; et cependant ses effets sont dissociés, comme l'ont montré Teissier et Schœffer, Aubry ; l'extrait total agit surtout et souvent exclusivement sur l'asthénie et la tendance aux syncopes, mais, par contre, ne modifie pas, ou peu, l'hypotension artérielle. Ce fait assez curieux s'explique sans doute par la présence de substances hypotensives antagonistes de l'adrénaline. Roger a montré, comme nous l'avons dit plus haut, que ces substances hypotensives sont des pigments rouge et noir, et des matières grasses. Elles proviennent de la couche corticale. Et ce fait pourrait venir à l'appui de la doctrine du *dualisme surrénal*. Nous avons vu que les données physiologiques sur l'origine et la topographie des produits de sécrétion hypertenseurs allaient à l'encontre de cette théorie. Mais on trouve des arguments en sa faveur dans la notion embryologique de l'origine distincte des deux substances, et dans les caractères histologiques propres à chacune d'elles ; dernièrement, les travaux de Peyron, la thèse de Font, sont venus apporter une donnée de plus en faveur de la dualité : c'est l'étude des tumeurs surrénales qui leur a montré que les deux substances corticale et médullaire présentent des néoformations absolument distinctes par

leurs caractères anatomiques (stades différents de l'évolution atypique) et surtout par leur traduction clinique. On comprend l'importance pratique de la doctrine du dualisme surrénal. La conclusion naturelle à laquelle elle mène est de réaliser la médication opothérapique à l'aide de deux extraits convenablement isolés de substance corticale (*corticine*) et de substance médullaire (*paragangline*).

On a donc tendance à admettre l'autonomie fonctionnelle des deux substances et leur relation peut être antagoniste. Ce ne serait là qu'un chapitre particulier de l'étude des rapports qui unissent entre elles toutes les glandes à sécrétion interne de l'organisme. Ces relations fonctionnelles, synergiques ou contraires, se précisent de plus en plus, et il semble qu'on pourra bientôt envisager de plus haut la question thérapeutique en s'adressant à l'opothérapie pluriglandulaire.

Pour le moment, dans l'insuffisance surrénale, l'adrénaline et l'extrait capsulaire total sont seuls à étudier. Nous avons vu quelles sont les indications à leur emploi ; voyons maintenant quelles en sont les *contre-indications*.

L'opothérapie surrénale doit être employée avec circonspection : comme toutes les médications efficaces, elle peut devenir très dangereuse ; deux accidents sont à redouter surtout si l'on s'adresse à l'adrénaline : un accident immédiat, brutal, l'œdème aigu du poumon (Lœper et Crouzon) ; un accident lointain, la dégénérescence athéromateuse des artères (aorte). Ces accidents sont particulièrement à redouter chez les sujets hypertendus et chez les albuminuriques chroniques. Chez eux, l'opothérapie est formellement contre-indiquée. On devra aussi éviter son emploi, de crainte d'une rupture vasculaire, chez les malades porteurs d'un anévrysme ou chez ceux qui peuvent avoir des lésions des artères de l'encéphale. Ces cas mis à part, on sera autorisé à s'adresser à l'opothérapie surrénale, d'après les méthodes que nous allons maintenant étudier.

A. *Mode d'administration de l'extrait total*

On n'a plus recours aujourd'hui aux injections d'extrait glycériné préconisées par d'Arsonval ; elles sont très douloureuses, peuvent produire des abcès et n'ont aucun avantage spécial sur les autres modes. Il est préférable de faire ingérer au malade les glandes fraîches ou les extraits secs ; comme l'a montré Schœfer, le suc gastrique ne modifie nullement les propriétés physiologiques de l'extrait surrénal. Les *glandes fraîches* les plus employées sont celles des jeunes veaux qu'on va prendre chaque jour aux abattoirs ; on en donne d'abord de 1 gr. 50 à 2 grammes pour arriver progressivement à 5 grammes par jour. L'emploi de l'*extrait sec* est beaucoup plus commode : il en existe des préparations commerciales qui offrent les meilleures garanties ; on en donne de 0 gr. 60 à 1 gramme par jour.

Dans les syndromes aigus survenant au cours des maladies infectieuses, dès que les accidents imputables à l'insuffisance surrénale ont disparu, on cesse le traitement, en se tenant prêt à le reprendre au premier signal d'alarme. Dans les syndromes lents, le traitement doit être continué longtemps ; on le fait par séries de 10-12 jours consécutifs, séparées par des intervalles de 2-3 jours. On continue aussi longtemps que le permettent l'état de la tension artérielle et la tolérance gastrique. Les seuls accidents de la médication sont bénins et cessent rapidement par la diminution des doses, ou, s'il le faut, par la suppression du remède. Ils consistent en nausées, vertiges, bouffées de chaleur et parfois tremblement (Marie, Boinet).

B. *Mode d'administration de l'adrénaline*

La solution courante employée en thérapeutique est au titre de 1 gramme d'adrénaline pour 1.000 grammes d'eau acidulée ; on peut l'administrer en *ingestion :* c'est la méthode la moins dangereuse ; Sergent et Netter donnent de XX à

XXX gouttes par jour de la solution au millième, c'est-à-dire 1 milligramme à 1 milligramme et demi d'adrénaline, qu'ils font prendre en 4-5 doses égales, à intervalles réguliers, dans les 24 heures. Chez l'adulte, ils atteignent même les doses de 3-4-5 milligrammes, en ne donnant jamais plus de 1 milligramme par dose.

On peut donner aussi l'adrénaline par *voie sous-cutanée*. Cette méthode a de nombreux partisans : Léon Bernard, Reinhardt, Neu. Jovanne et Pace l'ont employée chez des enfants de 16 mois à 3 ans, aux doses de 1/10e, à 1 cc. de solution au millième. Kirscheim a employé l'adrénaline en injections sous-cutanées, à des doses un peu supérieures aux doses habituelles, dans certains cas presque désespérés de pneumonie adynamique, de scarlatine, de diphtérie à allure grave. Il a pu injecter des doses journalières allant de 10-32 milligrammes. Ces doses étaient fractionnées : généralement, il injectait 1 milligramme toutes les heures ou toutes les deux heures. Les résultats ont été très bons et les observations de l'auteur établissent que des malades en état de plein collapsus ont pu être ranimés et guéris par les injections d'adrénaline aux doses indiquées. Porpischill préfère employer une thérapeutique mixte : adrénaline en partie en ingestion, en partie en injection. Enfin, Josué préconise l'injection sous-cutanée de sérum adrénaliné titré à 1 milligramme d'adrénaline par 250 ou 500 grammes de sérum physiologique. Cette méthode doit être pratiquée dans les cas où les grandes injections de sérum trouvent leur indication et dans lesquels il faut agir vite (état syncopal, collapsus).

On peut enfin administrer l'adrénaline par *voie intra-veineuse*, mais avec extrême prudence, lentement, à doses minimes et fractionnées. Hirsch préconise son emploi dans les cas de faiblesse cardiaque subite à la dose de 1 demi-centimètre cube de la solution au millième, dose qu'on peut répéter de 1-5 fois. Meisl, Rothschild, Hoddick ont injecté, avec résultat remarquable, dans l'espace de 20-40 minutes, 3/4 à 1 litre de sérum physiologique additionnee de VI-VIII gouttes de solution d'adrénaline au 1/1000e. C'est la même méthode que recommandent Girard, Koll. Tout récemment, Naamé, chez

des cholériques, a eu recours aux injections intra-veineuses d'adrénaline, aux doses de 3 milligrammes par jour chez l'adulte ; les résultats obtenus ont été excellents : l'auteur insiste sur la nécessité d'employer chez ces malades la voie intra-veineuse et non la voie sous-cutanée, qui ne permettrait pas l'absorption du remède.

En résumé, la toxicité de l'adrénaline est très variable suivant la voie de pénétration : fort peu toxique en ingestion, elle l'est encore assez peu par la voie sous-cutanée. Mais la voie intra-veineuse est beaucoup plus dangereuse. Cependant, comme nous venons de le voir, elle trouve son indication dans les cas de collapsus et d'hypotension extrême (choléra).

Pendant combien de temps peut-on continuer l'usage de l'adrénaline ? On ne peut pas répondre à cette question par un chiffre. Ce sera l'état de tolérance cardiaque qui sera pour le médecin le meilleur critérium. Aussi devra-t-il mesurer au moins une fois par jour la tension artérielle du malade pour suspendre le traitement au moindre indice d'hypertension. On peut dire toutefois qu'il sera bon d'interrompre la médication tous les dix jours pendant 2-3 jours.

En tenant compte des contre-indications de la méthode, le médecin aura dans l'adrénaline et l'extrait surrénal des médicaments précieux qui lui donneront parfois des guérisons inespérées (Rothschild, Kirscheim, Netter, Sergent, Rolleston, Josué). Tout récemment, Castaigne a dû à l'opothérapie surrénale la guérison du docteur Veau, atteint, on le sait, d'une diphtérie maligne contractée au lit du malade.

L'adrénaline et l'extrait capsulaire total ont définitivement conquis droit de cité dans la pharmacologie courante, et on ne peut que se féliciter de voir leur usage se répandre de plus en plus tant en France qu'à l'étranger, au cours des infections aiguës à allure maligne.

OBSERVATIONS

Voici quelques observations qui viendront confirmer les données anatomiques, cliniques ou thérapeutiques exposées au cours de ce travail.

Observation Première

Scarlatine grave; insuffisance surrénale; traitement adrénalinique; guérison. (Tixier et Troisier. *Archives de médecine des enfants*, mai 1912.)

H... Albert, 10 ans : 17 mai 1909. Il s'agit d'un enfant de 10 ans qui arriva à l'hôpital le second jour d'une scarlatine grave. L'éruption était intense, rouge vif, la température élevée (40°6) et le pouls peu rapide (112). Le lendemain, l'enfant était agité ; néanmoins l'examen somatique ne révélait encore que l'angine scarlatineuse habituelle, un peu de jetage nasal sans bacilles de Lœfler et de l'albuminurie légère. Le quatrième jour, changement à vue. L'enfant est déprimé, abattu ; il gît sur son lit sans faire un mouvement ; l'asthénie est complète. De plus, il se plaint de douleurs abdominales vives nettement localisées dans la région épigastrique, dont la palpation est devenue impossible. Depuis la veille, l'enfant a présenté de nombreux vomissements. L'état du pouls s'est modifié ; il est maintenant à 140 par minute et la pression artérielle est de 8 centimètres de mercure. On constate, de plus, une légère raideur de la nuque et une ébauche de Kernig sans modification du liquide céphalo-rachidien.

En présence de ces signes, on porte le diagnostic d'insuffisance surrénale et on donne *per os* VIII gouttes d'*adrénaline*

au 1/1000e dans les 24 heures. Le lendemain, l'état est le même (même traitement ainsi que les jours suivants). Le surlendemain, la douleur épigastrique a beaucoup diminué et une grande amélioration se dessine ; néanmoins, le chiffre de la tension vasculaire est toujours le même. Mais, deux jours après, il s'élevait de 1°, puis de 1°5 (9°, 9°5). L'oligurie faisait place à une sécrétion rénale satisfaisante (1 litre). L'éruption pâlissait et la desquamation commençait. On supprima alors l'adrénaline (qui avait été donnée pendant 6 jours). La convalescence fut retardée par l'apparition de la rougeole : après plusieurs complications (otite, angine nécrotique avec adénopathie), la guérison fut complète. Pendant la rougeole, la tension vasculaire ne s'abaissa plus et on ne nota aucun signe d'insuffisance surrénale.

Observation II

Surrénalite aiguë au cours d'une scarlatine grave. Adrénaline. Guérison. (Grysez et Dupuich. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 12 janv. 1912.)

Jeune soldat robuste, n'ayant jamais eu de maladies infectieuses. Au 4e jour d'une scarlatine, syndrome avec ballonnement du ventre ; douleurs abdominales, vomissements, abaissement de la température ; affaiblissement du pouls, qui devient imperceptible ; céphalée ; asthénie ; collapsus. Traitement par la solution d'*adrénaline* au 1/1000e en ingestion ; amélioration ; le pouls devient meilleur ; la tension s'élève. Guérison.

Observation III

Scarlatine maligne ; insuffisance surrénale ; traitement adrénalinique ; guérison. (Lesage, médecin de l'Hôpital Hérold. *Archives de médecine des enfants*, mai 1912.)

Edmée D..., 11 ans, entre au pavillon Bouillaud le 22 mai 1911, premier jour de la scarlatine. Les téguments et la langue sont caractéristiques. On note un vomissement et une selle

diarrhéique. Pouls, 110. Le deuxième jour, pouls = 116 ; 800 grammes d'urine iodée non albumineuse. Le troisième jour, augmentation de la diarrhée (6 selles sans caractères particuliers) ; 4 vomissements ; asthénie extraordinaire, l'enfant ne peut s'asseoir ni se tenir assise ; les bras relevés retombent comme paralysés ; faiblesse du cœur ; pouls, 124, petit, faible, misérable, régulier ; cyanose et refroidissement des extrémités ; nez froid et oreilles froides ; langue et gorge sèches ; urines iodées, troubles, peu abondantes (600 gr.) ; pas d'albumine ; pas de lésions cardiaques ; poumons normaux.

Traitement. — Un quart de milligramme d'adrénaline dans du sérum en injection sous-cutanée.

Le quatrième jour, l'état se modifie peu ; pouls à 132, faible, petit, régulier ; urines, 650 grammes. Même traitement que la veille.

Le cinquième jour, les vomissements et la diarrhée se calment, l'asthénie diminue, la dépression circulatoire se calme. Le pouls bat 116 fois par minute ; il est bon, régulier ; la tension artérielle se relève : la cyanose et le refroidissement s'atténuent. Les urines sont plus claires, plus abondantes.

Continuation du traitement adrénalinique. Le sixième jour, l'état dépressif a disparu ; pouls à 104, bon, régulier ; 800 grammes d'urines non albumineuses dans les 24 heures ; on cesse l'adrénaline.

A partir de ce moment, la scarlatine évolue de façon normale. L'insuffisance surrénale ne se reproduit pas. Il n'y a pas eu plus tard d'albumine. L'enfant sort de l'hôpital un mois après le début de la maladie.

Observation IV

Scarlatine maligne ; insuffisance surrénale ; adrénaline ; guérison. (Hutinel. *Bulletin médical,* 1909.)

A. O..., fillette de 11 ans et demi. Parents bien portants ; sept enfants, tous bonne santé. Enfant née à terme, nourrie au sein ; rougeole à 9 ans ; jamais de maladie sérieuse.

Brusquement, le 8 janvier, en rentrant de l'école, elle est prise de malaise et de vomissements. Le lendemain encore, vomissements ; gorge douloureuse ; fièvre forte, délire. Le 11, éruption générale de scarlatine, dos, abdomen, face interne des cuisses et membres ; coudes, poignets, fesses, genoux. Face pâle presque ictérique, yeux cernés. Amygdales volumineuses, avec exsudat blanchâtre ; langue dépouillée sur les bords et au centre ; écoulement nasal ; ganglions cervicaux tuméfiés ; enfant très affaissée incapable de répondre. Douleurs dans la fosse iliaque droite ; rien à l'appendice ; douleurs sous le foie, mais la vésicule n'est pas en cause. La douleur s'accompagne de nausées. Urines peu abondantes ; albumine, 0.50 par litre ; pouls fréquent, petit, battements du cœur sourds, mais pas de signes de péricardite et d'endocardite. Poumons sains.

Le 14 janvier, la tension = 7.5 ; l'asthénie est extrême ; on essaie l'*adrénaline* au 1/1000e (XVI gouttes en deux fois) et électrargol (10 cc. en deux fois). Pronostic très sombre. Le 15 janvier, amélioration surprenante : l'enfant est plus éveillée, plus vivante ; 950 grammes d'urine ; le pouls est encore à 110 ; la pression = 10.7 ; T. = 38. On cesse l'électrargol et on prescrit XII gouttes d'adrénaline. L'amélioration s'accentue les jours suivants ; l'enfant répond ; on prescrit X gouttes d'adrénaline ; l'albumine diminue. Puis, poussée de néphrite qui disparaît ensuite. Le 4 février, nouvelle poussée fébrile ; en même temps, l'asthénie reparaît ; la pression = 10. Le 12 février, état grave ; pression = 8. Douleurs dans le ventre et les flancs ; vomissements répétés. On prescrit XII gouttes d'adrénaline au 1/1000e en deux fois. Le 13 février, changement notable ; pas de vomissements.

L'amélioration persiste ; on continue l'adrénaline (VIII gouttes). Le 15, on note de la coloration brunâtre des téguments ; ligne blanche ; pas de pigmentation des muqueuses ; taches mélanodermiques très nettes au niveau de cercles de ventouses.

Observation V

Scarlatine avec asthénie cardiaque; adrénaline; guérison.
(Kirscheim. *Münch. Mediz. Woch.*, 1910.)

F... Adolphe, 3 ans. Scarlatine avec asthénie cardiaque ; au troisième jour de la maladie, 3 milligrammes d'adrénaline ; les quatrième, cinquième, 6 milligrammes par jour ; au sixième, 4 milligrammes ; guérison sans complication.

Observation VI

Scarlatine maligne; adrénaline à haute dose; guérison.
(Kirscheim. *Münch. Mediz. Woch.*, 1910.)

O... Théodore, 6 ans. Entre à l'hôpital le troisième jour d'une scarlatine. Somnolence, asthénie, pouls petit, mou, très accéléré ; le quatrième jour, pouls imperceptible.

Cinquième jour : le matin, état de collapsus ; pouls à peine sensible ; aspect moribond ; symptômes cérébraux et méningés très nets. 1 milligramme d'*adrénaline* par heure = 24 milligrammes par jour ; pouls meilleur.

Sixième jour : asthénie cardiaque inquiétante ; symptômes cérébraux et méningés ; profond coma ; 1 milligramme d'adrénaline toutes les 2 heures = 6 milligrammes par jour , par jour. Relèvement du pouls.

Septième jour : pouls réellement meilleur ; 1 milligramme d'adrénaline toutes les 2 heures = 12 milligrammes par jour. Le coma n'est pas aussi profond.

Huitième jour : réactions sensorielles normales ; pouls bien meilleur ; on interrompt l'adrénaline, mais on note aussitôt une diminution de l'énergie cardiaque ; 1 demi-milligramme d'adrénaline toutes les 2 heures = 6 milligrammes par jour ; on commence l'alimentation.

Neuvième jour : état du malade satisfaisant ; cependant on donne encore quelques doses d'adrénaline.

Dixième jour : on supprime l'adrénaline. Guérison sans aucune complication.

Observation VII

Angine diphtérique grave ; paralysies ; sérothérapie intensive ; opothérapie surrénale ; guérison.

(Méry, Weill-Hallé, Parturier. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, mai 1909.)

Pol... Marcelle, 7 ans, entre le 16 février 1909 avec diagnostic d'angine diphtérique maligne avec coryza et grosse adénopathie.

A la gorge, fausses membranes sur tout le pharynx ; amygdales très hypertrophiées ; luette engainée ; piliers du voile largement recouverts. L'adénopathie et la périadénite bilatérale donnent l'aspect classique du cou proconsulaire. Il y a un jetage séro-sanguinolent et l'haleine est fétide. La température est de 38°2. On pratique le soir même une injection de 50 cc. de sérum antidiphtérique.

Le 17 février, température = 37°7. La malade semble très déprimée. Les urines contiennent une assez forte proportion d'albumine, 2 gr. 50 par litre. L'aspect de la gorge n'a pas varié. On injecte à nouveau 40 cc. de sérum, et successivement, dans la journée, de la strychnine et de l'huile camphrée. L'examen bactériologique montre du bacille long et des staphylocoques abondants.

Le 18 février, 40 cc. de sérum.

Le 19, les fausses membranes tendent à se détacher ; on fait 50 cc. de sérum.

Le 20, les fausses membranes ont en partie disparu ; 40 cc. de sérum.

Le 23, vu la faiblesse du pouls et l'asthénie générale, on prescrit 0.10 de *poudre de surrénale*.

Du 23 février au 11 mars, l'enfant absorbe, par fractions

de 0.10, 1 gr. 10 de poudre de surrénale. Le lendemain matin, la malade est pâle et abattue, mais, le soir, l'état est plus satisfaisant ; le pouls est mieux frappé, bien qu'irrégulier. Paralysie du voile du palais ; paralysie de l'accommodation ; abolition des réflexes patellaires. Le 22 mars, l'enfant est prise d'accidents lipothymiques qui se dissipent sous les injections de strychnine et d'huile camphrée. Depuis cette époque, la convalescence a suivi son cours régulier et l'enfant s'est bien rétablie.

Observation VIII

Angine diphtérique grave ; sérothérapie ; adrénaline ; guérison.
(Baudoin. Thèse Paris, 1907.)

Lucienne B..., 6 ans, entre le 20 novembre 1905. Père bien portant. La mère a eu une angine 8 jours auparavant. Un autre enfant bien portant. Lucienne a eu la rougeole à l'âge de 4 ans.

Depuis quatre jours, elle se plaint de la gorge et a eu la fièvre. Elle tousse un peu ; la toux est légèrement rauque, la voix enrouée. A l'examen, les amygdales, la paroi postérieure du pharynx, les piliers du voile et la luette sont recouverts de fausses membranes épaisses, jaunâtres. On note également la présence de fausses membranes dans les deux narines. L'haleine est fétide ; l'adénopathie sous-maxillaire bilatérale s'accompagne d'œdème périganglionnaire. Aux poumons, quelques râles ronflants et sibilants des deux côtés. Rien au cœur. Urines albumineuses.

L'enfant est très affaissée ; température, 37°6.

Traitement : sérum, 30 cc.; collargol en potion, 0.30, à continuer les jours suivants. Les fausses membranes disparaissent en partie. Le 25, le pouls reste petit, rapide et présente des faux pas toutes les 6-7 pulsations ; l'enfant devient plus asthénique. On continue le collargol ; on donne alors de l'*adrénaline* (XX gouttes qu'on continue les jours suivants).

Le 29, les intermittences persistent, mais la tension artérielle se relève. L'état général est meilleur. Le 3 décembre, le pouls est régulier et bon. Adrénaline, XVI gouttes ; suppression du collargol. Le 6, les phénomènes cardiaques n'ont pas reparu. Adrénaline, XII gouttes. Le 9, coryza et éruption rubéoliforme ; température, 39°5°; 40° le soir ; adrénaline, VIII gouttes. On continue l'adrénaline jusqu'au 17 ; urines normales ; l'enfant sort guérie le 27 décembre.

Observation IX

Diphtérie maligne; érythème infectieux; dégénérescences parenchymateuses multiples.

(Ribadeau-Dumas et Harvier. Soc. méd. des Hôpitaux, janvier 1912.)

Angine diphtérique grave ; érythème purpurique du cou ; en même temps que l'érythème, on note de l'hypothermie, de l'hypotension artérielle et des vomissements verdâtres incoercibles ; constipation ; asthénie intense ; ligne blanche. — Mort. Autopsie : dégénérescence du foie, du myocarde ; nécrose et hémorragie des surrénales.

Observation X

Mort subite au cours d'une fièvre typhoïde. Lésions des capsules surrénales.

(Labougle. *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 1907, n° 33.)

Montg..., soldat au 4e de zouaves, entre le 10 juillet à l'hôpital de Bizerte. Tableau de fièvre typhoïde. T = 39° ; diarrhée, météorisme ; douleurs dans la fosse iliaque droite ; pouls = 80 ; au cœur, dédoublement du premier bruit. Homme grêle, teinte bronzée des téguments et du visage en particulier, mais sans îlots, sans taches. Evolution normale ; pronostic favorable ; au douzième jour, apparition d'une

angine à fausses membranes (streptocoques) ; guérison de l'angine. An seizième jour, mort subite.

Autopsie : intestin de typhique ; foie normal ; rate grosse ; le cœur, à la coupe, est rouge sombre ; pas d'insuffisance valvulaire. On trouve des lésions surrénales ; la gauche présente des tubercules crétacés à sa surface ; la droite, plusieurs foyers hémorragiques. La substance médullaire est jaunâtre, caséeuse ; pas d'examen microscopique.

Observation XI

Erythème et syndrome malin au cours d'une fièvre typhoïde. Opothérapie surrénale ; guérison.

(Hutinel. *Presse Médicale*, 13 mars 1912.)

Garçon de 12 ans sujet aux bronchites ; a eu jadis une angine diphtérique. Le 29 janvier 1912, il est pris de malaises de fièvre, d'inappétence ; il s'est plaint de la gorge, a toussé, a même accusé des étouffements, a eu du délire. Le lendemain, la fièvre persistant, le malade se plaint du ventre et des côtés ; pas de diarrhée cependant ni de vomissements, mais délire avec hallucinations terrifiantes. Un médecin est appelé ; il croit à une appendicite et fait appliquer des cataplasmes sur l'abdomen.

C'est donc pour une appendicite que le malade entre à l'hôpital. Le lendemain matin, il a des vomissements verdâtres et une diarrhée séreuse qui semblent justifier ce diagnostic. On prescrit la diète hydrique et on applique de la glace sur le ventre.

Le 4 février, on remarque sur les genoux, les coudes et les fesses, de larges placards rouges, pointillés d'érythème scarlatiniforme. Le facies est mauvais, le teint plombé, le nez pincé, les yeux sont brillants, la physionomie a une expression anxieuse. Les lèvres et l'entrée des narines sont fissurées et exulcérées, la langue est saburrale. Ventre ballonné, peu douloureux, rate grosse, taches lenticulaires. Température,

39° ; pouls, 106 ; tension artérielle maxima, 11 ; minima, 7. Congestion à la base du poumon gauche ; pas d'albumine dans les urines. Agitation, délire alternant avec une prostration extrême. Etat grave.

Il s'agit donc d'une fièvre typhoïde au cours de laquelle s'est montré un érythème infectieux avec tout l'ensemble des symptômes qui accompagnent d'ordinaire cette manifestation alarmante. Pronostic réservé.

On donne des bains frais à 32° toutes les trois heures ; on applique en permanence des compresses fraîches sur le ventre, on fait des injections hypodermiques d'huile camphrée et on administre, chaque jour, VIII gouttes d'une solution d'*adrénaline* au millième en deux fois.

Les jours suivants, la température oscille autour de 39° ; la tension artérielle se relève peu à peu, l'urine devient abondante et l'érythème pâlit. L'état général s'améliore ; le délire a cessé, le malade sort de sa prostration, la fièvre typhoïde a repris une allure normale.

Le 12 février, la température est à 38° ; on supprime l'adrénaline ; les surfaces occupées par l'érythème sont en pleine desquamation ; il reste cependant sur l'abdomen, à la limite des applications humides, une éruption pustuleuse.

Le 13, diarrhée abondante et fétide, ventre douloureux ; râles disséminés dans la poitrine. Pouls = 104. On redonne l'adrénaline.

Le 14, souffle et râles éclatants à la base droite, frottements à gauche, en avant.

Les jours suivants, la congestion pulmonaire diminue ; l'état général devient meilleur ; on continue cependant l'adrénaline.

Observation XII

Un cas de surrénalite subaiguë à la suite d'une fièvre typhoïde. Opothérapie. Guérison.

(Dr Louis Fortineau. *Gaz. médic. de Nantes*, 26 février 1910.)

Malade âgée de 46 ans, ayant toujours joui d'une excellente santé et ne présentant aucune tare héréditaire. Elle contracta la fièvre typhoïde dans les derniers jours de janvier 1909.

Le 23 janvier, sixième jour de la maladie, elle présentait une violente céphalalgie, de la courbature, le ventre était légèrement ballonné, la rate perceptible. Il n'y avait pas de diarrhée. Température, 40°2. Pouls, 80. Lotions froides. Pyramidon, sulfate de soude. Le 25 janvier, diarrhée jaune, une tache rosée au niveau de l'abdomen. Pas d'albumine dans les urines. Séro-diagnostic positif à 1/100e avec le bacille d'Eberth, négatif avec les bacilles paratyphiques types A et B. Epistaxis.

A partir du 3 février, l'état général s'améliore rapidement et la convalescence s'établit régulièrement. Tout semblait être rentré dans l'ordre après cette fièvre typhoïde, assez rapidement terminée, lorsque, le 15 avril, la malade accusa au niveau de l'hypochondre et de la région lombaire gauches, une douleur lancinante légère déterminée par les mouvements et coïncidant avec la réapparition des règles. Elle présentait en même temps une lassitude générale, des vomissements, une tendance quotidienne aux syncopes, une sensation de froid continuelle, une constipation opiniâtre ; elle est sujette aux cauchemars pendant la nuit. Pas de fièvre ; pouls dépressible, 72.

Les cataplasmes laudanisés, les calmants en ingestion, ne donnant aucun résultat, on essaye sans succès, pendant un mois, les injections de morphine.

Malgré ce traitement, les douleurs augmentent d'intensité, s'irradiant au niveau de l'abdomen, en particulier vers le creux épigastrique, et le long de la colonne vertébrale ; ces douleurs continues déterminent, plusieurs fois par jour, des crises extrêmement pénibles pour la malade et lui arrachant des cris.

Mai. — Dans les premiers jours de mai, on note une syncope à la suite d'un bain chaud donné en vue de calmer les souffrances de la malade, et qui était, d'ailleurs, resté sans effet.

On se demande, en raison de l'âge de Mme X..., si la ménopause ne jouait pas un rôle dans les accidents, et on lui fait ingérer, pendant huit jours, des capsules d'ocréine Grémy

qui n'ont d'autre résultat que de provoquer la réapparition des règles. La malade présente tous les jours de la tendance aux syncopes. Les cauchemars continuent. La morphine, qui ne calme pas la malade, est abandonnée et remplacée par les cataplasmes et lavements laudanisés.

Cet état continue pendant les mois suivants.

Juillet. — Même état ; palpitations de temps à autre.

Août. — La douleur devient un peu moins vive au niveau de l'hypochondre gauche et de la colonne vertébrale, mais gagne la région lombaire et l'hypochondre droits, avec irradiations du côté du creux épigastrique et de l'abdomen.

La sensation de froid persiste. De plus, la malade s'amaigrit sensiblement. Les cauchemars disparaissent.

Septembre. — Tous les symptômes précités persistent malgré les calmants variés employés jusqu'à ce jour.

On pense alors à la possibilité d'une surrénalite et on note, en effet, en dehors des douleurs lombaires, de la lassitude et de l'amaigrissement, des vomissements, des syncopes, la sensation de froid, une constipation très marquée ; de plus, la pression artérielle est mesurée seulement par 14 au sphygmomanomètre de Potain ; enfin, on voit sur la face dorsale des mains d'abondantes macules brunes, les unes de la grosseur d'une tête d'épingle, les autres, de 3 à 4 millimètres de diamètre, arrondies ou irrégulières ; la malade assure que ces taches n'existaient pas avant sa maladie. La muqueuse buccale, par contre, ne présente aucune pigmentation.

Le 7 septembre, on institue la médication surrénale, consistant en 6 capsules par jour d'*extrait de capsules surrénales* de mouton, de préférence à l'adrénaline, qui est d'un maniement plus délicat.

Le lendemain, les douleurs diminuent d'intensité, et au bout de cinq jours l'amélioration est si marquée que la malade peut se lever, chose qu'elle n'avait pas faite depuis près de cinq mois. Le 16 septembre, les douleurs sont localisées à la région lombaire et à l'hypochondre droits,

avc irradiations vers le creux épigastrique, mais elles sont très supportables.

Le 22 septembre, la douleur, qui siège au même endroit que le 16 septembre, présente à peu près les mêmes caractères ; la malade a la sensation d'une plaie à ce niveau. Elle se lève régulièrement et fait, depuis le 19, de petites sorties ; elle se sent plus forte. Pression artérielle : 14.

Le 24 septembre, les douleurs sont réveillées par une promenade en voiture ; la malade a la sensation d'un abcès profond, avec exacerbations environ toutes les heures.

La pression artérielle se relève et atteint 18. Cette action tardive de l'opothérapie sur la tension artérielle a été signalée par MM. Martin et Darré et Tessier et Schaeffer.

Le 28 septembre, on supprime les capsules d'extraits de glandes surrénales ; le 29, la malade vomit quatre fois dans la journée et une fois dans la nuit du 29 au 30. Elle est prise d'étourdissements quand elle se lève et elle a des envies de vomir continuelles. La douleur redevient aiguë.

On suspend l'emploi des capsules pendant quelques jours, comme on le recommande, et l'état décrit le 29 persiste.

Le 4 octobre, la malade reprend ses capsules le soir.

Le 5 octobre, la douleur lancinante a disparu. Mme X... ressent encore de la courbature au niveau des reins, mais elle se lève le matin à 8 heures et se couche le soir à 8 heures en s'occupant de son intérieur. A partir du 7 octobre, elle ne prend plus que deux capsules, car elle a eu des crampes d'estomac.

Le 16 octobre, elle cesse les capsules.

L'examen du sang, pratiqué à ce moment, donne les résultats suivants :

Globules rouges	2.700.000
Leucocytes	5.500
Polynucléaires	61.4
Lymphocytes	28.2
Mononucléaires moyens	8.3
Grands mononucléaires	1
Polynucléaires éosinophiles	1

Le 19 octobre, les douleurs reparaissent à droite ; la malade reprend deux capsules par jour jusqu'au 5 novembre.

Le 8 novembre, Mme X... éprouve encore dans la région lombaire de la courbature et une douleur légère qu'elle qualifie de rhumatismale, ne se produisant qu'à la suite des mouvements.

Le 1er décembre, la courbature a disparu. La légère douleur signalée le 8 novembre se reproduit encore à la suite des mouvements. L'état général est excellent, la malade a repris son existence antérieure.

Le 15 janvier 1910, même état.

Février 1910. — La malade éprouve encore pendant la nuit une sensation de faiblesse au niveau de la région lombaire déterminée par les mouvements.

Observation XIII

Surrénalite aiguë au cours d'une rougeole. Autopsie.
(Ribadeau-Dumas et Bing. Société Anatomique de Paris, juin 1904.)

Germaine M..., 16 mois. Aucune maladie antérieure ; tousse depuis 4 mois.

Le 5 janvier, elle présente une éruption typique pour laquelle elle est admise le lendemain au pavillon de la rougeole. Son éruption est constituée par des plaques rouges peu étendues et irrégulières à la face, plus petites sur le corps, de teinte très foncée à la vulve. Au début, son état paraissait peu grave. Cependant, peu à peu, l'enfant tombe dans une prostration extrême. Elle est pâle, dyspnéique. Mais on n'observe pas de lésions pulmonaires assez marquées pour expliquer cette gêne respiratoire. Il y a des vomissements et une forte diarrhée rebelle aux médicaments. Peu à peu, la dyspnée s'accentue, la poitrine s'encombre de râles et la petite malade meurt le 21 janvier.

Au début, elle avait présenté une température élevée, 40°, puis, la courbe s'étant infléchie, il n'y avait plus que de légè-

res oscillations entre 37°8-38°4. Le pouls était resté tout le temps petit et fuyant.

Autopsie. — Foyers congestifs dans les deux poumons. Forte hémorragie des capsules surrénales. Les deux capsules sont augmentées de volume. Sur la coupe, on constate la présence d'un vaste caillot ayant distendu les parois glandulaires. Au microscope, la substance corticale est complètement dissociée par l'hémorragie. Les cellules glandulaires, restées en petit nombre, sont refoulées à la périphérie ; la substance centrale est altérée. Les vaisseaux thrombosés sont entourés d'un manchon de leucocytes mono et polynucléés. La culture du caillot est restée stérile.

Observation XIV

Pneumonie grave; érythème infectieux au cinquième jour; dégénérescences parenchymateuses multiples.

(Ribadeau-Dumas et Harvier. Soc. méd. des Hôpitaux, janvier 1912.)

Au cinquième jour d'une pneumonie grave, on vit apparaître un érythème ; en même temps, survint une aggravation de la maladie : vomissements répétés ; diarrhée verte ; facies péritonéal ; la tension artérielle tombe de 12 à 9 ; ligne blanche. Mort. A l'autopsie, lésions de dégénérescence au niveau du foie, des reins ; nécrose des surrénales.

Observation XV

Broncho-pneumonie à évolution maligne; hémorragie surrénale.

(Hutinel. *Bulletin Médical*, 1909.)

Fillette, 18 mois, entre à l'hôpital pour bronchite ; elle en sort rapidement guérie ; quelques semaines après, elle entre dans un état grave ; la veille, elle avait été prise de convulsions, avec raideur des membres. A l'examen, on constate une

broncho-pneumonie gauche ; malade très déprimée ; pouls accéléré. Température, 38° ; puis, chute de la température. Mort.

Autopsie. — Lésions de broncho-pneumonie et petit épanchement purulent de la plèvre gauche ; on constate une hémorragie de la capsule surrénale droite qui a détruit toute la substance médullaire.

Observation XVI

Pneumonie grave ; adrénaline ; guérison.
(Kirscheim. *Münch. mediz. Wochenschr.*, 1910.)

B... Catherine, 35 ans ; pneumonie droite ; malade moribond. On commence les injections d'adrénaline ; au sixième jour de la maladie, 12 milligrammes ; aux septième et huitième jours, 5 milligrammes. Résultat : rapide relèvement des forces, puis amélioration du pouls ; crise typique ; guérison sans complication.

Observation XVII

Pneumonie grave ; adrénaline ; guérison.
(Kirscheim. *Münch. mediz. Wochenschr.*, 1910.)

Ursule T..., 28 ans. Pneumonie gauche ; profond collapsus ; du sixième au neuvième jour de la maladie, 6 milligrammes par jour d'adrénaline. Du dixième au douzième jour, moment de la crise, 4 milligrammes d'adrénaline par jour. Sort guérie.

Observation XVIII

Granulie pulmonaire et syndrome addisonien chez un vieillard.
(Rauzier et Roger. Société des Sciences médicales de Montpellier, séance du 11 mars 1910.)

Fr... Philippe, chiffonnier, âgé de 63 ans, entré dans le service du Professeur Rauzier, salle Fouquet, n° 10, le 22 février 1910, parce qu'il est essoufflé et parce qu'il tousse.

Ces troubles respiratoires sont de date ancienne. Depuis longtemps, le malade, dont les antécédents se résument en du paludisme (pendant 5 ans en Algérie) et en absinthisme, le malade tousse tous les hivers. En 1903, il a une hémoptysie. Il fait plusieurs séjours dans le service, et notamment en février 1907, M. le Professeur Grasset porte le diagnostic de bacillose. L'avant-dernier de ces séjours remonte à peine à deux mois (décembre 1909). C'était pour sa toux, son expectoration, qu'il était entré ; mais il était, à cette époque, beaucoup moins dyspnéique et beaucoup moins asthénique qu'aujourd'hui. Les crachats étaient spumeux et muco-purulents. A l'examen du thorax, on ne percevait pas de localisation bien nette, mais de l'inspiration rude et de l'expiration prolongée et rude, des ronflants et des sibilants disséminés dans les deux poumons ; le tout coïncidait avec une sonorité exagérée de la cage thoracique, sans déformation de la paroi. Le cœur n'était pas rapide, battait 64 fois à la minute : éclat diastolique plus marqué au niveau de l'appendice xiphoïde. Vaisseaux durs.

En l'absence de signes de localisation pulmonaire, et de tout renseignement sur l'état antérieur (on ne connaissait pas alors le diagnostic de bacillose porté en 1907 par le Professeur Grasset, on ne l'apprit que plus tard), on pense à une *poussée aiguë chez un bronchitique chronique polyscléreux.*

Au bout de quinze jours d'hôpital, le malade, se sentant amélioré, demande à sortir (début de janvier).

Peu après, les phénomènes respiratoires reprennent, l'*asthénie* qu'il éprouvait depuis deux à trois mois s'accentue. Notre chiffonnier ne peut exercer que très péniblement, en se traînant, sa profession ; il menace, à plusieurs reprises, de tomber dans la rue, et c'est alors qu'il rentre, pour la dernière fois, dans le service.

A son entrée (le 23 février 1910), ce qui frappe à première vue, c'est l'*amaigrissement* et la *teinte foncée* de ce malade. Quoique la peau ait toujours été assez brune, cette teinte paraît, au dire du patient, s'être particulièrement foncée depuis un mois et demi. L'examen des téguments ne montre

pas de zone plus pigmentée, sauf au niveau des cicatrices. La muqueuse des joues présente quelques taches violacées. Ce teint, joint à une *asthénie très intense*, gênant le malade même pour s'asseoir dans son lit, fait penser au *syndrome addisonien*. Ce syndrome est presque au complet : la tension artérielle est à peine de 7 au sphygmomanomètre Potain, et le simple frottement de la paroi abdominale avec le doigt fait rapidement et très nettement apparaître la ligne blanche surrénale. Il ne manque même pas les troubles digestifs : l'anorexie est complète, et une diarrhée profuse s'installe pendant les jours qui suivent l'entrée dans le service.

La respiration est rapide (32 à la minute). La toux est opiniâtre, quinteuse. L'expectoration est abondante : crachats verdâtres complètement purulents, ne présentent pas l'aspect nummulaire.

Les signes pulmonaires sont bilatéraux ; inspiration rude et expiration prolongée en avant, pluie de râles humides en arrière, surtout du côté droit ; obscurité et frottements de la base gauche. Ces signes, joints à la présence de nombreux bacilles de Koch dans les crachats, et à une fièvre élevée, 39°9-39°4, permettent de diagnostiquer une *granulie thoracique*.

Cœur : énergie normale. Fréquence, 108. Traces d'albumine dans les urines. Foie et rate normaux.

L'évolution ultérieure ne fait que confirmer ce diagnostic. La dyspnée s'accentue ; les râles deviennent plus nombreux ; du subdélire survient. Et quoique la température s'abaisse progressivement pour tomber presque à la normale, la mort survient le 3 mars 1910, dix jours après l'entrée, un mois et demi environ après cette poussée aiguë.

L'autopsie montre la prédominance des lésions au niveau du poumon et des capsules surrénales.

Poumons : adhérences intimes, assez anciennes, des deux poumons à la plèvre, sur toute leur hauteur ; pas d'épanchement pleural. Poumons très volumineux ; teinte noirâtre (congestion massive) prédominant à la partie supérieure. A la coupe, on les trouve farcis de petites granulations grises non

ramollies ; cette infiltration bacillaire prédomine aux bases : il n'y a, aux sommets, aucun foyer de ramollissement. La palpation permet de sentir des nodosités du volume d'une petite noisette, qui correspondent sans doute à de petits foyers de broncho-pneumonie tuberculeuse. Le poumon droit est plus congestionné et plus lourd (1.600 gr.) que le poumon gauche (1.300 gr.) ; il présente, en outre, à l'union de son tiers supérieur et de ses deux tiers inférieurs, une petite cavité de la dimension d'un petit œuf, voisine de l'interlobe, sinon formée à ses dépens ; sa paroi, constituée par le parenchyme pulmonaire infiltré, est tomenteuse, tapissée de granulations bacillaires. Les ganglions trachéo-bronchiques sont noirs et très volumineux ; aucun n'est caséifié ni même ramolli.

Le cœur, débarrassé de ses caillots, pèse 450 grammes ; il est dilaté. Le myocarde est peu coloré et se déchire facilement. L'aorte est légèrement dilatée, parsemée de placards athéromateux. Les sigmoïdes aortiques sont indurées.

Cerveau : Congestion très intense de la pie-mère. Pas de granulations méningées. Substance cérébrale normale.

Abdomen : Péritoine normal, pas de liquide. L'intestin, vu extérieurement, paraît complètement sain. Au niveau de la racine du mésentère, quelques ganglions sont caséeux. Foie congestionné : 1.650. Rate : 220. Un petit tubercule peu volumineux.

Reins : Poids (avec leur enveloppe et la capsule surrénale), 270 (rein gauche), et 230 (rein droit). Capsule épaissie. A la surface du rein gauche, un à deux nodules grisâtres non ramollis (tubercule ?)

Capsules surrénales atrophiées, ratatinées, indurées, la droite plus que la gauche.

L'examen histologique, pratiqué par M. le Professeur Bosc, a porté sur les reins et les capsules surrénales.

Rein : Capsule épaissie. Sclérose diffuse molle de l'écorce avec congestion chronique intense ; glomérulite et périglomérulite avec congestion hémorragique par endroits. Certains glomérules aboutissent à l'atrophie scléreuse, et dans la

région corticale superficielle, à une dégénérescence d'aspect caséiforme. Les tubuli contorti sont méconnaissables, formés de cavités irrégulières recouvertes d'un épithélium plat ou cubique, de sorte qu'ils ressemblent à des anses de Henle dilatées, comme dans les inflammations chroniques. Au voisinage de la petite masse jaunâtre-blanchâtre, saillante sous la capsule, on observe une infiltration intense par des amas de lymphocytes avec disparition à peu près totale des éléments du rein et une congestion violente, hémorragique, qui entoure la masse comme un anneau. La petite masse blanchâtre est constituée par un tissu totalement dégénéré dans lequel on reconnaît encore les divers éléments du rein, mais à peine colorés et ayant, par larges placards, pris un aspect complètement flou, comme s'il s'agissait d'un début de caséification. Au centre, vaisseaux complètement remplis de globules rouges. Néphrite chronique avc nodules de caséification ; il s'agit probablement d'un processus tuberculeux avec petits infarctus en voie de caséification.

Capsules surrénales. — La capsule gauche présente une sclérose molle très accentuée de toute la région corticale, qui segmente les travées cellulaires ; celles-ci dégénèrent par places, disparaissent en laissant des lacunes volumineuses, ou bien leurs restes sont progressivement enserrés, en amas de plus en plus petits, par la prolifération interstitielle. En certaines places, les éléments épithéliaux ont à peu près complètement disparu. En d'autres points, il existe une sorte d'hypertrophie adénomateuse à très grandes cellules claires mal colorées et qui paraissent marcher vers une dégénérescence granulo-aqueuse. La région médullaire présente une prolifération conjonctive en assez grands placards, et, dans l'intervalle, de nombreux groupes cellulaires ont subi une dégénérescence caséiforme. Quelques follicules tuberculeux. Mêmes lésions à droite, mais moins marquées.

— Voici comment, d'après les auteurs, on peut comprendre l'évolution de ce cas : Un sujet est porteur de lésions tuberculeuses pulmonaires ; ces lésions sont pendant longtemps

bien supportées grâce à un processus de sclérose, dépendant soit de la forme particulière de la tuberculose sénile, soit de l'éthylisme du sujet, soit de leur association (nous retrouvons la trace de cette sclérose au niveau de son rein et de ses artères). La tuberculose vient à se localiser sur la capsule surrénale, y produit des lésions à la fois scléreuses et folliculaires et détermine tout d'abord un syndrome addisonien atténué. Sous l'influence de cette moindre résistance de l'organisme, la tuberculose pulmonaire primitive se réveille ; une poussée granulique s'installe. Cette granulie joue le même rôle que, chez certains addisoniens, une infection ou une intoxication intercurrente dont l'apparition est généralement le signal d'une terminaison rapide ; les capsules surrénales, déjà altérées, sont incapables de détruire les produits toxi-infectieux déversés en abondance dans l'organisme. Le sujet succombe rapidement, et à sa granulie thoracique, et à l'insuffisance capsulaire aiguë et totale qu'elle provoque.

CONCLUSIONS

Des données qui précèdent, se dégagent les conclusions suivantes :

1° Comme l'écrivait Hutinel en 1909, « notre champ visuel » est trop retréci ; c'est toujours aux gros organes massifs, » foie, reins, que nous essayons de rapporter tous les phéno- » mènes qui apparaissent au cours d'une maladie infectieuse. » Le cœur fléchit-il, c'est que le myocarde est malade. Il l'est » quelquefois, c'est certain, mais nombreux sont les cas où » l'examen le plus attentif n'y découvre aucune altération. » S'il y a de la dépression ou de l'agitation, on accuse le » cerveau ; mais il y a certainement autre chose ; il y a des » organes dont les fonctions, à peine entrevues, intervien- » nent dans le complexus symptomatique. » Les glandes à sécrétion interne jouent dans ces cas-là un rôle important.

2° Dans ce rôle de défense de l'organisme, les glandes surrénales occupent une place importante. Des faits expérimentaux ont montré le pouvoir antitoxique de neutralisation ou de destruction que possèdent les capsules vis-à-vis des poisons normaux de l'organisme comme vis-à-vis des poisons microbiens ou autres introduits dans l'économie ; ils ont montré aussi l'importance considérable de la sécrétion surrénale sur la tonicité cardio-vasculaire. Si l'on rapproche de ces données le fait que les glandes capsulaires sont facilement altérées par les toxines microbiennes, on comprendra aisément, qu'au cours d'une infection, l'hypofonctionnement surrénal qui peut en résulter mette l'organisme en état de moindre résistance. Dans la production de cet hypofonctionnement, il importe de faire une large place aux causes pré-

disposantes, notamment à une atteinte antérieure de l'organe restée inaperçue (surrénalite latente).

3° C'est dans cette notion relativement récente d'une pathogénie surrénale qu'il faut chercher l'explication de la malignité des maladies infectieuses. Le syndrome malin, avec ses signes d'intoxication générale, asthénie, prostration du malade, hypotension, tachycardie, provient d'un fléchissement des fonctions capsulaires.

Cette insuffisance de la sécrétion surrénale est liée à la fois aux lésions du parenchyme glandulaire (surrénalite) et à une atteinte du plexus solaire ; capsules surrénales et plexus solaire sont intimement unis au point de vue fonctionnel et retentissent mutuellement l'un sur l'autre.

4° De ces données se déduit naturellement l'emploi de l'opothérapie surrénale dans les infections aiguës à caractère malin ; cette médication, délicate à manier il est vrai, a donné des résultats remarquables et il est logique de voir son usage se répandre de plus en plus.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Abélous et Langlois. — Destruction des capsules surrénales chez le cobaye. (C. R. de la Société de Biologie, 1892, t. II, p. 388.)

— Archives de Physiologie, 1892-1895.

— Bull. de la Soc. de Biologie, 1893.

— Soc. de Biologie, 1895.

Achard. — Mort subite au cours d'une tuberculose caséeuse des capsules surrénales sans mélanodermie. (Bulletin de la Soc. méd. des hôpitaux, 1900.)

Achard et Foix. — Insuffisance surrénale par tuberculose primitive sans mélanodermie. (Soc. méd. des hôpitaux, 28 mai 1909.)

Acute. — Insuffiency of the suprarenal. (*Lancet*, London, 1909.)

Addison. — On the constitutional and local effects of disease of the surrenales bodies. (London, 1855.)

Albanese. — Recherches sur les fonctions des capsules surrénales. (Archives italiennes de Biologie, 1892.)

Alezais et Arnaud. — Recherches expérimentales sur les capsules surrénales. (Marseille Médical, 1891.)

— Etude sur la tuberculose des capsules surrénales. (Revue de médecine, 1891.)

Anderodias. — Maladie d'Addison et opothérapie. (Journal de médecine de Bordeaux, 1900.)

Anglade et Jacquin. — Insuffisance surrénale. (Journal de médecine de Bordeaux, 3 juillet 1905.)

Apert. — Relations physiologiques et pathologiques de la portion corticale de la glande surrénale avec le cerveau et les glandes génitales. (Presse médicale, 28 octobre 1911.)

— Les fonctions des capsules surrénales. (Bulletin médical, 21 décembre 1910.)

Arnaud. — Les hémorragies des capsules surrénales. (Arch. génér. de Médecine, juillet 1900.)

Asker et de Rodt. — Innervation des glandes à sécrétion interne et action des produits de sécrétion interne sur le système nerveux. (Revue médicale de la Suisse romande, t. XXXII, n° 2, 20 février 1912.)

Aubertin. — Convulsions, œdème aigu du poumon, hémorragie surrénale dans le saturnisme expérimental. (Soc. méd. des hôpitaux, 10 juillet 1908.)

Aubry. — Les syndromes d'insuffisance surrénale dans les maladies infectieuses. (Gaz. méd. de Nantes, 3 juillet 1909, n° 27.)

Babes et Jonnesco. — Etude sur la diminution de la graisse surrénale dans les états pathologiques. (C. R. de la Soc. de Biologie, Paris, 1908.)

Ball. — Dictionnaire de Dechambre. (Art. Tuberculose des capsules surrénales.)

Barbarin. — Pigmentation des muqueuses. (Thèse de Paris, 1903.)

Barlow. — Syphilis et capsules surrénales. (*Transactions of the pathological Society of London*, 1885.)

Baudoin. — La diphtérie à l'hôpital Trousseau en 1905. (Thèse de Paris, 1907.)

Béclère. — Addisonisme et opothérapie. (Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux, février 1898.)

Beltrami. — Sur un cas de maladie d'Addison avec terminaison aiguë. (Marseille médical, 1903.)

Bernard (Léon). — Les syndromes surrénaux (Presse médicale, 6 décembre 1905.)

— Du rôle des glandes surrénales dans les états pathologiques. (Rapport au 36e Congrès de l'Ass. fr. pour l'avancement des Sciences, Reims, Revue de Médecine, 1907.)

— Le traitement de l'ostéomalacie par l'adrénaline. (Presse médicale, 20 novembre 1909.)

— Etude critique de la ligne blanche dite surrénale. (Soc. méd. des hôpitaux, 19 juillet 1907.)

— A propos de la posologie de l'adrénaline. (Presse médicale 23 février 1910.)

Bernard (L.) et Bigard. — Sur les réactions histologiques des surrénales à certaines influences pathologiques expérimentales. (Soc. de Biologie, nov. 1902.)

— Réaction histologique des surrénales au surmenage musculaire. (Soc. de Biologie, déc. 1902.)

— Etude anatomo-pathologique des glandes surrénales des tuberculeux. (Journal de physiol. et pathol. générale, janvier 1906.)

— Etude anatomo-pathologique des capsules surrénales dans quelques intoxications expérimentales.

Bernard et Heitz. — Surrénalite subaiguë avec syndrome d'insuffisance surrénale terminé par la mort. (Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris et Tribune médicale, 1904.)

Bittorf. — Die Pathologie der Nebennieren und des Morbus Addisonii. (*Klinische und anatomische Untersuchungen*, Iéna 1908.)

— Contributions à la pathologie des surrénales. (*Deutches Archiv. f. Medicin*, août, 1910.)

Blaker et Bailey. — Streptococcies. (*British medical journal*, juillet 1901.)

Blum. — Sur le diabète surrénal. (Journal de physiol. et de pathol. générale, janvier 1902.)

Boinet. — Ablation bilatérale des glandes surrénales. (Bull. Soc. de Biologie, 1895.)

— De l'addisonisme. (Arch. gén. de médecine, 1904.)

— La mort dans la maladie bronzée d'Addison. (Arch. gén. de médecine, Paris, 1904.)

— Troubles nerveux et tremblements observés chez un addisonien à la suite d'injections d'extrait surrénal. (Soc. de biologie, 1897 et Arch. gén. de médecine, 1903.)

Bonnamour. — Etude histologique des phénomènes de sécrétion des capsules surrénales chez les mammifères. (Thèse de Lyon, 1905.)

Bonnet. — Volumineuses capsules surrénales chez un addisonien. (Soc. nat. méd. Lyon, 7 décembre 1908.)

Borberg. — Recent investigations of the physiology and pathology of the suprarenal glands. (*Ugesk f. Lœger Kjobenk*, 1908.)

Bortz. — Capsules surrénales et caractères sexuels. (*Arch. f. Gynekologie*, 1909, p. 445.)

Bossuet. — Considérations sur l'insuffisance rénale. (Thèse de Bordeaux, 1904.)

— Les causes de l'insuffisance surrénale. Considérations sur le pronostic de l'insuffisance surrénale ; les syndromes surrénaux bénins. (Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux, 1905.)

Bouchard et Claude. — Toxicité de l'adrénaline en injections intraveineuses. (C. R. de l'Acad. des Sciences, 1902.)

Brault. — Art. Capsules surrénales *in* Traité de Médecine Charcot-Bouchard, t. V.

Brault et Perrucher. — Maladie d'Addison sans lésions apparentes des capsules surrénales. (Semaine médicale, 1892.)

Brelet. — La mort subite chez l'enfant. (Thèse de Paris, 1906.)

— L'insuffisance surrénale dans les maladies infectieuses. (Gazette des hôpitaux, n° 104, 14 septembre 1909.)

Bressy. — Formes latentes de la maladie d'Addison. (Thèse de Paris, 1898.)

Breton et Looten. — Insuffisance surrénale par sarcome double des capsules surrénales. (Echo médical du Nord, Lille, 1905.)

Broc. — Un cas d'insuffisance surrénale subaiguë chez un indigène musulman de Tunisie. (Tribune médicale, Paris, 1909.)

Brown-Séquard. — Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. (Arch. gén. de médecine, 1856.)

— Recherches sur l'importance des capsules surrénales. (Journal de physiologie, t. I, 1856.)

Brunet. — Emploi de la glande surrénale en thérapeutique. (Thèse de Paris, 1901, n° 304.)

Camus. — Action de l'adrénaline sur la production de la lymphe. (Soc. de Biologie, 1904.)

Carnot. — Opothérapie. (Bibliothèque de Thérapeutique, Baillière, éd.)

Carnot et Josserand. — Variabilité d'action de l'adrénaline sur la pression suivant la voie de pénétration. (Soc. de Biologie, déc. 1902.)

— Influence du travail musculaire sur l'activité de l'adrénaline. (Soc. de Biologie, janvier 1903.)

Casses. — Considérations pratiques sur les formes malignes de la diphtérie. (Thèse de Paris, 1910.)

Castaigne. — L'opothérapie surrénale. (Journal médical français, 1911.)

Castellino. — Iposurrenalismo acuto ; ptosi renale et surrenale, neurosi del simpatico. (*Tommasi* ; Napoli, 1907.)

— Un caso di iposurrenalismo acuto.

— Sindrome surrenale. (*Ibid.*, 1905, 1906.)

Caussade. — Effets de l'injection d'extraits de capsules surrénales chez les animaux. (Soc. de Biologie, 18 janvier 1896.)

Cerf (L.). — Forme fruste de maladie d'Addison. Crises aiguës d'insuffisance surrénale. (Soc. des Sc. méd. d'Angers, *in* Province médicale du 9 avril 1910.)

Charcot-Bouchard. — Maladie d'Addison. (Traité de médecine, t. V.)

Charrin et Langlois. — Altérations fonctionnelles des capsules surrénales dans les intoxications diphtériques. (Soc. de Biologie, décembre 1896.)

— Bull. de la Soc. de Biologie (2 avril 1898).

Chauffard. — L'intoxication addisonienne. (Semaine médicale, 14 février 1894.)

Cheboksaroff. — On the physiology and pathology of the suprarenal glands. (*Kazan medical journal*, 1911.)

Chesneau. — Tuberculose des capsules surrénales et insuffisance capsulaire. (Thèse de Paris, 1900.)

Chevalier. — Toxicité de l'adrénaline. (Soc. de Biologie, 1904.)

Chiari. — Hématome des capsules surrénales. (*Wiener mediz. Zeitung*, 1885.)

Choay. — Des extraits opothérapiques. (Thèse pour le doctorat en pharmacie, Paris, 1911.)

Claude et Gougerot. — Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne. (Revue de Médecine, octobre 1908.)

— Syndromes pluriglandulaires. (Gaz. des hôpitaux, mai 1912.)

Claude (H.) et Verdier. — Asthénie musculaire grave guérie par l'opothérapie surréno-hypophysaire. (Soc. de Neurologie, juillet 1910.)

Claude et Vincent. — Myasthénie et traitement surrénalien. (Soc. de Neurologie, 3 déc. 1908.)

Colat. — Contribution à l'hématologie de la maladie bronzée d'Addison. (Thèse de Bordeaux, 1905.)

Comby. — Scarlatine maligne ; mort par insuffisance surrénale aiguë. (Soc. méd. des hôp. de Paris, mai 1910.)

Costa. — La forme pure de l'insuffisance surrénale ; étude clinique et critique. (Arch. de méd. et pharm. milit., 1905.)

Couzin. — Accidents aigus de la tuberculose des capsules surrénales. (Thèse de Paris, février 1899.)

Coyon et Claret. — Deux cas d'insuffisance surrénale aiguë. (Méd. mod. Paris, 1909.)

Crary. — Usage de l'extrait de capsules surrénales dans le goître exophtalmique. (*New-York medic. Journal*, 1898.)

Debove. — Cas atypique de maladie d'Addison. (Indépendant médical, Paris, 1901.)

— Syndrome surrénal chronique. (Leçon clinique, 1905.)

Dévé. — Tuberculose latente des capsules surrénales ; syndrome d'insuffisance capsulaire aiguë (collapsus surrénal). (Revue médicale de Normandie, Rouen, 1907.)

Dieulafoy. — Forme fruste de la maladie d'Addison. (Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, 1898.)

Dubois. — De la pathogénie de la maladie d'Addison. (Thèse de Nancy, 1896.)

Dubois de Saujon. — Mort subite après injection d'extrait surrénal. (Soc. de thérapeutique, 27 avril 1904.)

Du Castel. — Caséose d'une surrénale chez un addisonien. (Soc. anatomique, 1er mai 1908.)

Dudgeon. — Etiologie, pathologie, diagnostic de l'hémorragie surrénale. (*Am. journ. of the sc. méd.*, janvier 1904.)

Dufour et Roques de Fursac. — Neurasthénie et capsules surrénales. (Revue de Neurologie, 1899.)

Dufraigne. — Opothérapie chez les addisoniens. (Thèse de Paris, 1896.)

Dumolard. — Insuffisance capsulaire subaiguë sans pigmentation cutanée. (Bull. méd. de l'Algérie, Alger 1906.)

Drapes. — Scarlatina maligna. (*British medical journal*, London, 1910.)

Ebstein. — D'un syndrome péritonéal survenu dans quelques cas de maladie d'Addison. (*Deutsche med. Woche*, novembre 1897.)

Evans. — Maladie d'Addison consécutive à une fièvre typhoïde. (*The Lancet*, juin 1890.)

Ervald. — Tuberculose aiguë des capsules surrénales. (*Berliner klinische Wochenschrift*, novembre 1893.)

Federici. — La caps. surren. nell' infectioni sperimentali acute e croniche. (*Arch. di Biol. Firenze*, 1903.)

Flœrsheim et Ouvry. — Hématome surrénal. (Bulletin de la Soc. anat., 1898.)

Foa. — Contribuzione anatomica e sperimentale alla patologia delle capsule surrenale. (*Arch. per la Soc. med. Torino*, 1900.)

Font. — Les néoplasies des capsules surrénales et la doctrine du dualisme surrénal. (Thèse de Montpellier, 1912.)

Fortineau. — Un cas de surrénalite subaiguë à la suite d'une fièvre typhoïde. Opothérapie. Guérison. (Gaz. méd. de Nantes, 26 février 1910.)

Franzoni. — Sur un cas clinique d'addisonisme aigu. (Rev. méd. de la Suisse Romande. Genève, 1909.)

Frisco. — *Giornale internationale delle scienze mediche* (15 avril 1895).

Gaillard et Cavadias. — Syndrome d'insuffisance surrénale aiguë au cours du cancer surrénal primitif unilatéral. (Soc. méd. des hôpitaux, 3 juillet 1908.)

Gastou et Bogolpoff. — Lésions des glandes vasculaires sanguines dans les érythèmes desquamatifs. (Soc. franç. de dermat. et syphiligr., 6 juin 1907.)

Gaucher. — Gomme volumineuse d'une capsule surrénale. (Ann. de la Soc. de dermatologie de Paris, 1880.)

Ghedini. — Sur l'antagonisme des capsules surrénales et du pancréas. (Acad. de méd. de Gênes, 1909.)

Gilbert et Carnot. — L'opothérapie (Paris, 1898)

— Congrès de Montpellier, 1896.

Gilbert et Grenet. — Mort par insuffisance capsulaire dans la maladie d'Addison. (Journal des praticiens, 1898, n° 20.)

Goldschmidt. — Beiträge zur Kentniss der Pathologie der menschlichen Nebenniere. (*Deutches Archiv. f. Klin. med. Leipzi*, 1909.)

Goldzicher. — Beiträge zur Pathologie der Nebennieren. (*Vien. Klin. Wochenschr.*, 1910.)

Gouget. — Injection d'adrénaline et sérum athéromatogène. (Soc. de Biologie, 27 février 1909.)

— Saturnisme expérimental ; hypertrophie considérable des capsules surrénales ; sclérose aortique. (Presse médicale, 1903.)

Gouget et Mlle Dechaux. — La mort imprévue dans la scarlatine. (Presse médicale, 24 février 1909.)

Gourfein. — Ablation totale des deux glandes surrénales. (Rev. méd. de la Suisse romande, 1896.)

Grancher, Boulloche, Babonneix. — Diphtérie. (*In* Traité de médecine et de thérapeutique, 2e édit., fasc. IX.)

Grasset (J.). — Physiopathologie clinique (t. I, p. 575).

Gratiolet. — Note sur les effets de l'ablation des capsules surrénales. (C. R. de l'Acad. des Sciences, 1856.)

Greenhow. — *Transact. of the pathol. Society of London* (1885, t. XXXVI, p. 454.)

Grégoire. — La ligne blanche dite surrénale. (Thèse de Bordeaux, décembre 1910.)

Grisez et Depuich. — Surrénalite aiguë au cours d'une scarlatine grave. (Soc. méd. des hôpitaux, 12 janvier 1912.)

Guichard. — Un cas de maladie d'Addison sans mélanodermie ; mort très rapide en hyperthermie. (Arch. de méd. et de pharm. milit., Paris, 1906.)

Guieysse. — La capsule surrénale du cobaye. Histologie et fonctionnement. (Thèse de Paris, 1901.)

Guihal. — Le syndrome addisonien. (Gazette des hôpitaux, 1901.)

Guiraud. — Hémorragie surrénale traumatique et troubles mentaux ; syndrome surrénal aigu ; mort. (Soc. clin. de médecine mentale, 18 mars 1912.)

Gulbenk (de Copenhague). — Deux cas de maladie d'Addison traités avec succès par l'adrénaline. (Soc. de thérap., janvier, 1903.)

Hadden. — Syphilis et capsules surrénales. (*Transactions of the pathological Society*, 1885.)

Hall. — A case of Addisons disease without pigmentation. (*Colorado Med. Denver*, 1905.)

Hallion et Laignel-Lavastine. — Tache blanche physiologique. (Soc. méd. des hôpitaux, 1903.)

Hamill. — Hémorragie des capsules surrénales. (*Arch. of pediatrie*, février 1901.)

Henry. — Typhus exanthématique. (Tunisie médicale, 1911, n° 4.)

Hirch. — Adrénaline par voie intra-veineuse. (*Deutch. medizin. Wochensch.*, 1910, n° 50.)

Hirtz. — Traitement de la maladie d'Addison par les injections d'extraits de capsules surrénales. (Soc. de Thérapeutique, janvier 1902.)

Hudelo et Heitz. — Maladie de Paget et capsules surrénales. (Iconographie de la Salpêtrière, 1901.)

Husnot. — Recherches sur l'évolution histologique de la glande surrénale de l'homme. (Thèse de Bordeaux, 1907-08.)

Hutinel. — Syndrome d'insuffisance surrénale au cours de la scarlatine. (Bulletin médical, 1909, n° 21.)

— Erythèmes avec syndrome malin dans les maladies infectieuses. (Presse médicale, 13 mars 1912, n° 21.)

— Septicémie et altérations glandulaires dans la scarlatine. (Arch. de méd. des enfants, 1911.)

Hutinel et Martin. — Les maladies des enfants, t. I.

Ihler. — Mort subite dans la maladie d'Addison. (Thèse de Paris, 1895.)

Jaccoud. — Art. Maladie bronzée, *in* Diction. des Sc. méd.

Jacquet et Sézary. — Surrénalite syphilitique de l'adulte ; présence du Tréponème pâle. (Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris, 1906.)

Jacquet et Trémollières. — Maladie d'Addison fruste. Extériorisation de la mélanodermie latente. (Soc. méd. des hôp., 1901.)

Janowsky. — Inflammation primitive suppurée des capsules surrénales. (Presse médicale, 1899, n° 5.)

Jonas. — Surgery of the suprarenal bodie. (*Annals of Surgery*, 1898.)

Josué. — Sur l'emploi thérapeutique de l'adrénaline. (Soc. méd des hôpitaux, 21 mai 1909.)

— Remarques sur l'emploi de l'adrénaline. (Presse médicale, 5 mars 1910, n° 19.)

— Le syndrome surréno-capsulaire. (Paris médical, 1910-1911, p. 287-293.)

— Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. (Presse médicale, novembre 1903.)

Josué et Bloch. — OEdème aigu du poumon produit expérimentalement par l'injection intra-veineuse d'extrait de couche corticale des capsules surrénales.

— Capsules surrénales et hypertension artérielle. (C. R. de l'Acad. des Sc., juin 1907.)

Josué et Paillard. — Symphyse cardiaque ; syndrome surrénal vasculaire ; anévrysme du cœur. (Soc. méd. des hôpitaux, 29 janvier 1909.)

Karpeles (Sigmund). — Ein Fall von Nebennieren-Tuberkulose ohne Morbus Addisonii. (*Inaug. Dissert. München*, 1902.)

Kircheim. — Heureux effets de l'adrénaline en injections sous-cutanées dans les maladies infectieuses graves. (*Munch Med. Woch.*, n° 51, 1910.)

Klippel. — L'encéphalopathie addisonienne. (Revue de neurologie, 1899, t. II.)

Koll. — Injection prolongée endoveineuse d'adrénaline. (*Deutsche mediz. Wochenschr.*, 3 nov. 1910.)

Labzine. — Altérations des surrénales dans l'infection streptococcique. (*Biochemisches Centralblatt*, 1905.)

Lafitte et Moncany. — Pigmentation simple des tuberculeux. (Soc. méd. des hôp., 13 nov. 1903.)

Laguesse. — Deux leçons sur les capsules surrénales. (Echo médical du Nord, Lille, 1908.)

Laignel-Lavastine. — Recherches sur le plexus solaire. (Thèse de Paris, 1903.)

— Mélanodermie des tuberculeux. (Arch. génér. de méd., 1904, n° 40.)

— Hémorragie des glandes surrénales. (Bull. de la Soc. anat., 1901.)

— Les troubles psychiques dans les syndromes surrénaux. (Arch. génér. de méd., Paris, 1908.)

— Examen anatomo-pathologique du plexus solaire des surrénales et des splanchniques de tuberculeux mélanodermiques. (Soc. méd. des hôp., janvier 1904.)

— Forme myoclonique aiguë de l'insuffisance surrénale. (Soc. anatom., 17 février 1911.)

Laignel-Lavastine et Halbroun. — Trois cas de tuberculose surrénale sans mélanodermie. (Bull. et mém. Soc. anat. de Paris, 1907.)

Langereaux. — Tuberculose des capsules surrénales. (*In* Traité d'anatomie pathologique, t. III.)

Landouzy, Tinel, Gastinel. — Paralysies transitoires du type myasthénique au cours d'un syndrome surrénal chez un tuberculeux. (Soc. méd. des hôpitaux, 7 avril 1911.)

Landow. — Pseudoperitonitis bedingt durch Morbus Addison. (*Deutsche Zeitchr. f. Chir. Leipzig.*, 1909.)

Langlois. — Les capsules surrénales. (Thèse de doctorat ès sciences, Paris, 1897.)

Latreille. — Modifications des surrénales au cours des maladies chroniques. (Thèse de Paris, 1908.)

Lautier et Grégoire. — La ligne blanche dite surrénale ; recherches cliniques. (Soc. de Biologie de Bordeaux, 5 avril 1910.)

Lavenson. — Acute insuffiency of the suprarenals. (*Arch. inter. med. Chicago*, 1908.)

Lebougle. — Mort subite au cours d'une fièvre typhoïde. Altération des capsules surrénales. (Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux, 1907.)

Le Clerc. — La ligne blanche. (Soc. méd. des hôpitaux, 3 juin 1904.)

Lecomte. — Les hémorragies des capsules surrénales. (Thèse de Paris, 1897.)

Lecky. — Notes on a case of Addisons disease rapidly fatal with symptoms of acute toxœmia. (*Lancet*, London, 1906.)

Legrain. — L'adrénaline dans le typhus exanthématique. (L'Afrique médicale, 1er janv. 1911.)

Le Play. — Caséose diffuse primitive des capsules surrénales. (Soc anat., 29 octobre 1909.)

Lépine. — Effets des extraits de glandes surrénales. (Semaine médicale, 1904.)

— Glycosurie par injections d'adrénaline. (Soc. nat. de méd. de Lyon, juillet 1902.)

Le Roy. — Tuberculose totale des deux capsules surrénales sans maladie d'Addison. (Journal des Sc. méd. de Lille, 1901.)

Lermoyez et Aubertin. — Sur la toxicité de l'adrénaline en instillations nasales. (Soc. méd. des hôpitaux, 28 mai 1909.)

Lesage. — La Scarlatine. (Encyclop. scientifique des aides-mémoire de la collection Leauté, Paris, Masson et Cie, 1912.)

— Recherches expérimentales sur l'adrénaline. (Arch. de pharmacodynamie et de thérapie, 1904.)

Lesné, Gérard, Françon. — Les capsules surrénales dans l'érysipèle. (Presse médicale, 15 nov. 1911, n° 91.)

Letulle. — Mort subite dans la tuberculose des capsules surrénales. (Bull. de la Soc. anat., 1894.)

— Surrénalite nodulaire hyperplasique. (Soc. anat., avril 1892.)

Levy-Froenckel. — Symphyse cardiaque chez l'enfant avec hyperplasie des surrénales. (Soc. méd. des hôpitaux, 7 juin 1909.)

Liocre. — Destruction de l'adrénaline dans l'organisme. (Soc. de Biologie, 1904.)

Lœderich. — Hémorragie surrénale et œdème aigu du poumon au cours d'une néphrite aiguë érysipélateuse. (Soc. méd. des hôp., 3 juillet 1908.)

Lœper. — Le syndrome asystolique dans la tuberculose surrénale. (Revue de la tuberculose, Paris, 1906.)

Lœper et Crouzon. — Action de l'adrénaline et des extraits surrénaux dans le sang. (Soc. de Biologie, 1903.)

Lœper et Oppenheim. — Art. Capsules surrénales. (*In* Traité Achard-Debove-Castaigne, 1906.)

Lucien. — Capsules surrénales et athrepsie. (Soc. de Biologie, 21 mars 1908.)

Luksch. — Funktionsstörungen der Nebenniere bei Allgemeinerkrankungen. Intoxikationen und Infectionen. (*Wien. Klinische Wochenschr.*, 1905.)

Makaroff. — Diabète produit par l'adrénaline. (Presse médicale, juillet 1908, n° 55.)

Martin et Darré. — Insuffisance surrénale au cours d'une diphtérie grave ; opothérapie ; guérison. (Bull. de la Soc. méd. des hôp., 1909, p. 830.)

Martinet. — A quelles doses il faut prescrire l'adrénaline. (Presse médicale, 9 février 1910.)

Massary et Lian. — Discussion sur la ligne blanche. (Soc. de Chirurgie, 13 février 1907.)

Mattei. — Surrénalite aiguë. (*Lo Sperimentale*, 1863 et 1883.)

Maurice. — La ligne blanche de Sergent ; réflexions sur sa signification clinique et thérapeutique. (Lyon médical, février 1911.)

Mayer (A.). — Ablation des surrénales et diabète pancréatique. (Soc. de Biologie, 15 février 1908.)

Meisl. — Adrénaline par voie intra-veineuse. (*Wiener Klin. Wochens.*, n° 25, 1908.)

Meirowsky. — La pigmentation de la peau et les capsules surrénales. (*Munch. Med. Woch.*, n° 19, 1910.)

Mendy et Lannes-Dehor. — Maladie d'Addison à forme fruste ; mort subite. (Arch. de méd. et de pharm. milit., Paris, 1907.)

Ménétrier et Oppenheim. — Maladie d'Addison à marche lente, terminée brusquement par une angine. (Soc. méd. des hôp., 1900.)

Méry, Weill-Hallé, Parturier. — Sérothérapie intensive et opothérapie surrénale dans les diphtéries malignes. (Soc. méd. des hôp., 6 mai 1909.)

Milhit. — Tuberculose des capsules surrénales. (Revue de la Tuberculose, février 1912.)

Moizard. — L'insuffisance surrénale dans les maladies infectieuses et son traitement. (Journal de méd. et de chirurg. prat., décembre 1909.)

Mollard et Cordier. — Hémorragie surrénale bilatérale ; syndrome aigu d'insuffisance capsulaire. (Bull. Soc. méd. des hôp. de Lyon, 1910.)

Mongour et Gentès. — Un cas probable de maladie d'Addison sans pigmentation. (Soc. de méd. de Bordeaux, 1900.)

Monti. — Syphilis et capsules surrénales. (*Archiv. fur Kinderheilkunde*, 1885.)

Morichan-Beauchant. — L'insuffisance surrénale dans les infections aiguës. Traitement opothérapique. (Progrès médical, Paris, 1909 ; *ib.*, 1910.)

Moulinier. — Surrénalite mercurielle chez l'homme ; son importance en pathologie. (Arch. méd. navale, Paris, 1905.)

Moussu et Leplay. — Recherches expérimentales relatives à l'extirpation et à la destruction des surrénales. (Bull. de la Soc. de Biologie, janvier 1909.)

Moutard-Martin et Malloisel. — Association des syndromes d'Addison et de Basedow. (Soc. méd. des hôp., 1903.)

Mulon. — Sécrétion et excrétion des capsules surrénales chez le cobaye. (Soc. de Biologie, déc. 1902 et 1904.)

Munson. — Suprarenal hemorrhage ; on unusual cause of sudden death. (*J. Am. Med. Assoc. Chicago*, 1907.)

Naamé. — Fièvre de Malte ; l'adrénaline et la cryogénine dans l'hypoépinéphrie méliteuse et dans la mélitococcie. (Presse médicale, 20 mai 1911, n° 40.)

— Le traitement du choléra ou de l'hypoépinéphrie suraiguë par l'adrénaline. (Journal des praticiens, 12 février 1912.)

Neboux. — Contribution à l'étude des hémorragies surrénales dans les infections et les intoxications aiguës. (Thèse de Paris, 1904-05.)

Negri. — L'insufficenza della capsule soprarenalli. (*Clin. chir. Milan*, 1904.)

Neter. — Traitement du rachitisme par l'extrait de capsules surrénales. (*Jahresbericht für Kinderheil*, 1900.)

Netter et Nattan-Larrier. — Maladie d'Addison simulant une péritonite ; accidents suraigus. Infection à streptocoques. (Bull. de la Soc. méd. des hôp., 1900.)

Neusser. — Maladies des surrénales. (*In* Traité de médecine de Nothnagel, Vienne, 1897.)

Ninot. — Un cas de maladie d'Addison à évolution suraiguë. (Loire médicale, Saint-Etienne, 1907.)

Nobécourt et Rivet. — Syndrome pseudo-addisonien au cours de gastro-entérites graves. (Bull. de la Soc. de pédiatrie de Paris, mars 1907.)

Nobili. — Sulla patologia et terapia della capsule surrenale. (*Ann. di Ippocrate Milano*, 1908.)

Oppenheim. — Les capsules surrénales ; leurs fonctions antitoxiques. (Thèse de Paris, 1901-02.)

Oppenheim et Loeper. — Syndrome surrénal chronique expérimental. (C. R. de la Soc. de Biologie, 1903.)

— La médication surrénale. (Actualités médicales, Baillière, 1904.)

— Lésions des capsules surrénales dans les maladies infectieuses aiguës. (Bull. de la Soc. de Biologie, février, mars et juillet 1901.)

— Article capsules surrénales. (*In* Traité des maladies des reins de Debove-Achard. Castaigne, Paris, 1906.)

Parisot. — Pression artérielle et glandes à sécrétion interne. (Thèse de Nancy, 1907.)

— Action hémolytique de l'adrénaline. (Soc. de Biologie, 13 janvier 1912.)

Parrhon et Golstein. — Les sécrétions internes, 1909, p. 394-718).

Parrot. — Surrénalite par tétanos. (Arch. gén. de méd., 1872.)

Patta. — Action des injections intra-musculaires d'adrénaline. (Arch. ital. de Biologie, 1906.)

Peck. — A case of sudden death in a nevoly born infant due to suprarenal apoplexy. (*Medical News. New-Yorck*, 1905.)

Pende. — Patologia dell' apparecchio surrenale e degli organi parasimpatici. (Milano, 1909.)

Petit et Colle. — Cancer primitif de la capsule surrénale. Echo médical du Nord, Lille, 1905.)

Pettit (Aug.). — Surrénalites expérimentales. (Thèse de doctorat ès sciences, 1896.)

— Lésions des surrénales chez les rejetons de mères typhiques. (Vol. jubilaire, au cinquantenaire de la Soc. de Biologie, 1901.)

Pirone. — Sur les altérations de l'hypophyse et de la surrénale dans la rage. (Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol., 1911.)

— Sur la virulence de l'hypophyse et de la surrénale dans la rage. (*Centralblatt f. Bakteriologie*, 1910.)

Polito et Covelli. — Una speciale reazione biologica per la diagnose delle surrenopatie. (*N. riv. clin. terap. Napoli*, 1911.)

Poulain. — Tuberculose des capsules surrénales ; érythème scarlatiniforme desquamatif. (Soc. anat., juin 1899.)

Pritchard. — La surrénalite dans la pneumonie. (*The Lancet*, 1890, vol. I, p. 750.)

Rauzier et Roger. — Granulie pulmonaire et syndrome addisonien chez un vieillard. (Soc. des Sc. méd. de Montpellier, 11 mars 1910.)

Rendu. — Maladie d'Addison chez un tuberculeux (Bull. de la Soc. méd. des hôp., 1899.)

Ribadeau-Dumas et Bing. — Surrénalite hémorragique. (Soc. anat. de Paris, 1904.)

Ribadeau-Dumas et Harvier. — Du rôle des dégénérescences des capsules surrénales et des parenchymes glandulaires dans certains syndromes terminaux des infections graves. (Soc. méd. des hôp., 12 janvier 1912.)

Rimbaud. — Insuffisance surrénale aiguë au cours d'une maladie d'Addison. (Soc. des Sc. méd. de Montpellier, avril 1908.)

Ritchie et Bruce. — The suprarenal glands in diphteritie toxœmia. (*Quart. J. Exper. Physiologie*, London, 1911.)

Robinson. — Action des glandes surrénales sur la détermination des sexes. (C. R. Acad. des Sc., 20 nov. 1911.)

Roger. — Substances hypotensives des capsules surrénales. (Soc. de Biologie, 16 juillet 1910.)

— Lésions des capsules surrénales dans les infections pneumobacillaires. (Soc. de Biologie, janvier 1894.)

Rössle. — Beiträge zur Pathologie der Nebennieren. (*Munch. med. Wochenschrift*, 1910.)

Rothschild. — Adrénaline par voie intra-veineuse. (*Munch. mediz. Woch.*, n° 12, 1908.)

Roux et Yersin. — Hémorragie des capsules surrénales consécutive à une intoxication diphtérique. (Ann. de l'Institut Pasteur, 1889.)

Russ. — Un cas de maladie d'Addison ; mort subite ; autopsie. (Bull. Soc. Sc. méd. et natur., Jassy, 1905.)

Sacquepée. — Mort subite par tuberculose massive des deux capsules surrénales. (Bull. de la Soc. scientif. et méd. de l'Ouest, Rennes, 1902.)

Sardou. — Action thérapeutique de l'adrénaline appliquée en badigeonnage cutané. (Arch. gén. de méd., Paris, 1909.)

Savariaud, Pellot et Tinel. — Hémorragie des capsules surrénales d'origine chloroformique. (Bull. Soc. Pédiatrie, Paris, 1910.)

Schilling. — Addisonisme guéri par l'opothérapie. (*Münch. mediz. Wochens. Féd.*, 1897.)

Schwytzer. — Syphilis et capsules surrénales. (*New-Yorck medical journal*, n° 1, 1898, t. II.)

Sergent. — L'insuffisance surrénale aiguë et les maladies infectieuses. (Presse médicale, 1er oct. 1902.)

— Surrénalites chroniques d'origine infectieuse et insuffisance surrénale lente. (Arch. gén. de médec., 5 janvier 1904.)

— Conférence du 14 juin 1909 à l'Association d'enseignement médical des hôpitaux de Paris. (Presse médicale, 10 juillet 1909.)

— L'insuffisance surrénale. (Revue mensuelle de médec., int. et de thérap., novembre 1909.)

— Diagnostic et traitement de l'insuffisance surrénale. (Presse médicale ; 10 juillet 1909.)

— Forme pseudo-méningitique du syndrome d'insuffisance surrénale aiguë. (Presse médicale, n° 79, 25 nov. 1903.)

— Insuffisance surrénale aiguë dans les maladies infectieuses. (Soc. méd. des hôp., 21 mai 1909 ; Presse médicale, p. 382, 1909.)

— Syndrome d'insuffisance surrénale curayé par l'opothérapie. (Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp., 29 novembre 1909.)

— L'opothérapie surrénale. (Journal méd. français, 15 nov. 1911.)

— L'encéphalopathie surrénale ; ses principales formes cliniques. (Journal de méd. et de chir. prat., nov. 1911.)

— Surrénalite subaiguë avec syndrome d'insuffisance surrénale terminée par la mort. (Soc. méd. des hôp., 15 avril 1904.)

— Le phénomène de la ligne blanche, l'hypotension artérielle et l'insuffisance surrénale. (Bull. de la Soc. méd. des hôp., 6 juillet 1906.)

— Le diagnostic de l'insuffisance surrénale pure et la ligne blanche surrénale. (Bull. de la Soc. méd. des hôp., 22 avril 1904.)

— A propos de la ligne blanche surrénale. (Soc. méd. des hôp., 10 juin 1904.)

— A propos d'un cas de méningite tuberculeuse et lésion des capsules surrénales présenté par Siredey et Tinel. (Soc. méd. des hôp., février 1907.)

— Maladies des capsules surrénales. Syndromes surrénaux. Maladie d'Addison et insuffisance surrénale. Opothérapie surrénale. (Bull. gén. de Thérapeutique, 15 juin 1912.)

Sergent et Bernard. — La maladie d'Addison et le syndrome de l'insuffisance capsulaire. (XIII[e] Congrès de médecine de Paris, 1900. Section de pathologie interne, p. 515.)

— Note pour servir à l'étude de la pathologie des capsules surrénales. (Bull. de la Soc. de Biologie, déc. 1898.)

— Insuffisance surrénale. Opothérapie. (Encyclopédie des aides-mémoire Léauté, Paris, 1902.)

— Sur un syndrome clinique non addisonien à évolution aiguë, lié à l'insuffisance capsulaire. (Arch. gén. de Méd., 1899, t. II, p. 27.)

Sergent et Besset. — Insuffisance surrénale et chorée molle. (Soc. méd. des hôp., juin 1910.)

Sergent et Ribadeau-Dumas. — Le phénomène de la ligne blanche ; l'hypotension artérielle et l'insuffisance surrénale. (Bull. Soc. méd. des hôp., 6 juillet 1906.)

Sézary. — Etat macroscopique des glandes surrénales dans les états pathologiques. (Revue de médecine, n° 6, juin 1909.)

— Recherches anatomo-pathologiques cliniques et expérimentales sur les surrénales scléreuses. (Thèse de Paris, 1909.)

— Glandes surrénales des tuberculeux. (Soc. de Biologie, 12 déc. 1908.)

— L'hypoépinéphrie chronique latente. (Paris médical, avril 1912.)

— Les glandes surrénales dans les maladies chroniques compliquées d'affections rénales. (Soc. de Biologie, 22 mai 1909.)

Sicard. — Surrénalite hémorragique avec insuffisance surrénale au cours d'une pneumo-bacillémie de Friedlander. (Bull. de la Soc. des hôp., 21 juillet 1904.)

Siredey et Tinel. — Méningite tuberculeuse avec granules pulmonaires. Raie méningitique remplacée par une ligne blanche très prononcée en rapport avec les altérations des capsules surrénales. (Soc. méd. des hôp. de Paris, 8 février 1908.)

Soca. — La rougeur permanente de la peau dans l'insuffisance surrénale. (Tribune médicale, Paris 1907.)

Solley. — A case of Addisons disease ; death in collapse ; autopsy. (*Med. e Surger. Rep. Presbyterian Hosp.*, 1908.)

Sotti. — Della insufficienza capsulare acuta in rapporto a mallattie o croniche della ghiandole surrenali. (*Policlinic*, Roma, 1908.)

Stauder. — Ueber Nebennieren Tuberkulose. (*München Mediz. Wochens.*, 1906.)

Straub. — Akuter Morbus Addisonii nach Thrombose beiden Nebennierennvenen. (*Deutches Arch. f. Klin. med.*, Leipzig, 1909.)

Stürsberg. — Ueber plötzlichen Tod bei Klinisch nicht erkennbarer Nebennierentuberkulose. (*Deutsche medizin. Wochenschr.*, 1904.)

Supino. — Physiologie pathologique de la capsule surrénale. (*Riforma medica*, 1892, vol. 3.)

Takamine. — L'adrénaline. (*Thérapeutic gazette*, 1902.)

Talamon. — Maladie d'Addison et cirrhose surrénale. (Bull. Soc. anat., 1879, p. 536.)

Talbot. — Insuffisance surrénale au cours d'une infection à streptocoques. (*St-Bartholom. Hospital, Records*, 1900, p. 207.)

Tchervenzoff. — Des altérations des capsules surrénales dans la peste bubonique. (Arch. des Sc. biol. de St-Pétersb., 1906.)

Teissier (P.). — La tension artérielle des tuberculeux. (Congrès international de la tuberculose, Paris, 1905.)

Thibierge. — Maladie d'Addison chez un nègre. (Soc. méd. des hôp., 24 fév. 1899.)

Thiroloix. — Ablation des surrénales chez le chien. (C. R. de la Soc. de Biologie, 1894).

Tissier et Schoeffer. — Syndrome d'Addison ; opothérapie. Pression artérielle avant et après l'opothérapie. (Bull. Soc. méd. des hôp., 1909.)

Tixier et Troisier. — Scarlatine grave ; mort rapide ; lésions des surrénales et du pancréas. (Soc. méd. des hôp. de Paris, 20 mai 1910.)

— La surrénalite et la pancréatite scarlatineuse. (Arch. de méd. des enfants, mai 1912.)

Tolot. — Un cas de maladie d'Addison à forme fruste. (Lyon médical, 1902.)

Toupet. — Surrénalite dans l'infection purulente. (Bull. de la Soc. anat.).

Turner. — Syphilitic and lardaceous disease of the suprarenal body. (*Trans. of the Path. Soc. of London*, vol. 35, 1884.)

Vaquez. — Influence de l'hypertension artérielle sur certains accidents. Origine surrénale de cette hypertension. (Soc. méd. des hôp., février 1904).

Vassale et Zanfrognini. — Sur les effets de l'évidement de la substance médullaire des capsules surrénales. (*Riforma medica*, t. IV, 1902, p. 316.)

Vecchi (De). — Tuberculose expérimentale des capsules surrénales. (*Centralblatt für allgem. Path.*, 1901.)

Vigouroux et Collet. — Hémorragie bilatérale des capsules surrénales chez un paralytique général : mort subite. (Bull. et mém. de la Soc. anat. de Paris, 1906.)

Voisin et Norero. — Hémorragie double des capsules surrénales (Soc. anat., avril 1906.)

Weill et Mouriquand. — Myocardite et mort brusque dans la scarlatine. (Presse médicale, 1911.)

Westenhoeffer. — Ein bemerkenswerther Fall von rapid verlaufener Addison Krankheit. (*Deutsche milarz al. ztschr.*, Berlin, 1911.)

Wiésel. — Zur Pathologie des Chromaffinen System. (*Virchows Archiv.* Bd. 176, 1904.)

Winkler. — Zur Pathologie der Nebennieren Geschwülste. (*Allgem. med. Centr. Zeitung.*, Berlin, 1908.)

WIRBHAUFER. — Etude des capsules surrénales dans les maladies infectieuses expérimentales. (Bruxelles, 1897.)

WOLBRACHT. — Maladie d'Addison après du purpura hémorragique. (*Wiener klinisc. Wochenschr.*, 1899.)

ZULZER. — Diabète surrénal expérimental. (*Berl. Klin. Wochens.*, 2 déc. 1904.)

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 8 juillet 1912.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 6 juillet 1912.
Le Doyen,
MAIRET.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Introduction. — Histoire clinique de la pathologie surrénale. 9

PREMIÈRE PARTIE

Chapitre premier. — Histologie des capsules surrénales... 13

Chapitre II. — Physiologie des capsules surrénales..... 18

Chapitre III. — Les syndromes surrénaux : leur classification d'après la physiologie..... 26

DEUXIÈME PARTIE

Chapitre premier. — L'insuffisance surrénale ; rôle des infections dans son étiologie..... 29

Chapitre II. — Analyse anatomo-clinique de l'hypoépinéphrie. 34

Chapitre III. — Les formes cliniques de l'insuffisance surrénale au cours d'une maladie infectieuse..... 50

Chapitre IV. — Pathogénie..... 60

Chapitre V. — Diagnostic et pronostic..... 63

Chapitre VI. — Thérapeutique..... 68

Observations 77

Conclusions 99

Index bibliographique..... 101

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.